Speckmann Hescheler Köhling

mit dem Plus im Web

Zugangscode im Buch

Physiologie

5. Auflage

www.studentconsult.de



URBAN & FISCHER

E.-J. Speckmann J. Hescheler R. Köhling

Physiologie

Mit Beiträgen von

C. Alzheimer, K. Benndorf, E. G. Berger, J. Biber, D. Bingmann, A. Bosy-Westphal, T. Cantz, T. G. Cooper, P. Deetjen, P. Dietl, U. Eysel, B. Fakler, B. K. Fleischmann, P. Grafe, H.-C. Gunga, H. O. Handwerker, J. Hescheler, M. Illert, U. B. Kaupp, R. Köhling, M. Kress, A. Kurtz, W. Kuschinsky, H. Luhmann, F. Müller, M. J. Müller, T. F. Münte, E. Nieschlag, H. Oberleithner, D. Oliver, G. Pfitzer, A. R. Pries, R. Rettig, M. Ritter, S. Schneider, A. Schwab, E.-J. Speckmann, D. Swandulla, G. F. Weinbauer, R. H. Wenger, W. Wittkowski, A. Zakrzewicz, H.-G. Zimmer, R. Zimmer, E. Zrenner

Speckmann · Hescheler · Köhling

Physiologie

5. Auflage

Herausgegeben von
Erwin-Josef Speckmann, Jürgen Hescheler,
Rüdiger Köhling

Mit 563 Abbildungen und 92 Tabellen



URBAN & FISCHER
München · Jena

Zuschriften und Kritik an:
Elsevier GmbH, Urban & Fischer Verlag, Lektorat Medizinstudium, Dr. Andrea Beilmann, Karlstraße 45, 80333 München
e-mail: medizinstudium@elsevier.de

Wichtiger Hinweis für den Benutzer
Die Erkenntnisse in der Medizin unterliegen laufendem Wandel durch Forschung und klinische Erfahrungen. Herausgeber und Autoren dieses Werkes haben große Sorgfalt darauf verwendet, dass die in diesem Werk gemachten therapeutischen Angaben dem derzeitigen Wissensstand entsprechen. Das entbindet den Nutzer dieses Werkes aber nicht von der Verpflichtung, anhand weiterer schriftlicher Informationsquellen zu überprüfen, ob die dort gemachten Angaben von denen in diesem Buch abweichen, und seine Verordnung in eigener Verantwortung zu treffen.

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.

Alle Rechte vorbehalten
5. Auflage 2008
© Elsevier GmbH, München
Der Urban & Fischer Verlag ist ein Imprint der Elsevier GmbH.

08 09 10 11 12 5 4 3 2 1

Für Copyright in Bezug auf das verwendete Bildmaterial siehe Abbildungsnachweis.

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.

Um den Textfluss nicht zu stören, wurde bei Patienten und Berufsbezeichnungen die grammatikalisch maskuline Form gewählt. Selbstverständlich sind in diesen Fällen immer Frauen und Männer gemeint.

Programmleitung: Dr. med. Dorothea Hennessen
Planung: Andrea Wintermayr
Lektorat: Dr. Andrea Beilmann
Redaktion: Martin Kortenhaus, s|t|m Verlagsdienstleistungen GbR, Illertissen
Herstellung: Renate Hausdorf, buchundmehr, München; Christine Jehl
Satz: abavo, Buchloe; TnQ, Chennai
Druck und Bindung: MKT Print d. d., Ljubljana
Zeichnungen: Henriette Rintelen, Velbert
Umschlaggestaltung: SpieszDesign, Neu-Ulm

ISBN 978-3-437-41318-6

Aktuelle Informationen finden Sie im Internet unter **www.elsevier.de** und **www.elsevier.com**

Vorwort

Mit der vorliegenden Auflage scheidet der Mitbegründer und langjährige Herausgeber, Prof. Dr. Peter Deetjen, im Rahmen des Generationenwechsels aus. Dieser Generationenwechsel findet seinen Ausdruck unter anderem in der aktiven Mitgestaltung des neuen Mitherausgebers, Prof. Dr. Rüdiger Kähling. Acht neue Autoren und Koautoren sind dazugekommen und haben zahlreichen Kapiteln eine neue Form gegeben oder ganz neue Texte verfasst.

Durch eine gründliche Überarbeitung wurde das Buch dem neuesten Stand der Wissenschaft und Forschung angepasst. In diesem Zusammenhang sind besonders die Neubearbeitung und -aufnahme der Kapitel über glatte Muskulatur, Immunologie, Herz, Haut, Stammzellen und Hormone hervorzuheben. In allen Bereichen wurden pathophysiologische Aspekte und klinische Bezüge weiter ausgebaut. Damit entspricht dieses Buch allen Anforderungen der neuen AO und ist besonders gut für den problemorientierten Unterricht (POL-Unterricht) geeignet. Zukunftsweisend ist die Internetplattform Student Consult (www.studentconsult.de), in dem das Buch ebenfalls präsent ist. In diesem Zusammenhang sei auch auf die klinische Fallsammlung und Animationen zur Physiologie (www.elsevier.de) verwiesen. Das also zu Neuerungen und Fakten an und um das Buch. Nun aber zum Fach selbst.

Was bedeutet Physiologie? Die Physiologie definiert sich weder über Organe noch über bestimmte Methoden, deckt sie doch sämtliche Organsysteme und Gewebe ab, und reicht ihr Methodenspektrum doch von biophysikalischen über zellbiologische und molekularbiologische Techniken bis hin zu Verhaltensuntersuchungen und Psychophysik – davon können Sie sich als Studierende im physiologischen Praktikum und vielleicht sogar weitergehend in ersten experimentellen Schritten bei Arbeiten zu einer Promotion überzeugen. Was die Physiologie eint, ist die Suche nach dem Warum und Wie, also die Fragen nach der Funktion und der Bedeutung eines Phänomens für den Organismus. Nicht also die Betrachtung der Struktur, einer starren Momentaufnahme des Menschen und seiner Gewebe, sondern dynamische Prozesse machen die Physiologie aus. Das macht sie so komplex – dies mögen Sie als Lernende bisweilen verfluchen – und gleichzeitig so unendlich spannend – das wiederum ist die große Motivation, legt die Physiologie doch die Grundlagen für das klinische Verständnis und Ihre spätere Arbeit mit Patientinnen und Patienten. Die Kenntnisse über, aber vor allem auch die Begeisterung für physiologische Zusammenhänge weiterzugeben und damit den Boden für die Erarbeitung pathophysiologischer Phänomene zu bereiten ist unser Ziel – wir laden Sie mit diesem Buch dazu ein, sich von der Physiologie mitreißen zu lassen!

Bevor es nun medias in res geht, noch unbedingt ein Dank: Ein so kompetentes, aber dennoch komprimiertes Lehrbuch ist nur möglich durch eine intensive und vertrauensvolle Zusammenarbeit zwischen Verlag, Herausgebern und Autoren. Unser herzlicher Dank gilt insbesondere dem Mitarbeiterteam des Verlags, Frau Dr. Beilmann, Frau Wintermayr und Frau Dr. Hennessen sowie Herrn Kortenhaus als freiem Mitarbeiter.

Münster, Köln und Rostock im August 2008
E.-J. Speckmann
J. Hescheler
R. Köhling

Autorenverzeichnis

Prof. Dr. med. Christian Alzheimer
Christian-Albrechts-Universität zu Kiel
Physiologisches Institut
Hermann-Rodewald-Str. 5
24118 Kiel

Prof. Dr. med. Klaus Benndorf
Friedrich-Schiller-Universität
Physiologisches Institut
Abt. für Herz-Kreislauf-Physiologie
Teichgraben 8
07743 Jena

Prof. Dr. med. Eric G. Berger
Universität Zürich
Physiologisches Institut
Winterthurerstr. 190
8057 Zürich
Schweiz

Dr. med. Jürg Biber
Universität Zürich
Physiologisches Institut
Winterthurerstr. 190
8057 Zürich
Schweiz

Prof. Dr. med. Dieter Bingmann
Vredenweg 6
48161 Münster

Dr. oec. troph. Anja Bosy-Westphal
Christian-Albrechts-Universität zu Kiel
Institut für Humanernährung und Lebensmittelkunde
Düsternbrooker Weg 17–19
24105 Kiel

Dr. med. Tobias Cantz
Max-Planck-Institut für molekulare Biomedizin
Abt. Zell- und Entwicklungsbiologie
Röntgenstr. 20
48149 Münster

Dr. Trevor G. Cooper
Westfälische Wilhelms-Universität
Institut für Reproduktionsmedizin
Domagkstr. 11
48129 Münster

Univ.-Prof. Dr. med. Peter Deetjen
Gramartstr. 14
6020 Innsbruck
Österreich

Prof. Dr. med. Paul Dietl
Universität Ulm
Albert-Einstein-Allee 11
89081 Ulm

Prof. Dr. med. Ulf Eysel
Ruhr-Universität Bochum
Medizinische Fakultät
Institut für Physiologie/Neurophysiologie
Geb. MA 4/149
Universitätsstr. 150
44801 Bochum

Prof. Dr. med. Bernd Fakler
Albert-Ludwigs-Universität
Institut für Physiologie II
Hermann-Herder-Str. 7
79104 Freiburg

Prof. Dr. med. Bernd K. Fleischmann
Universitätsklinikum Bonn
Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität
Physiologisches Institut I
Life & Brain Center
Sigmund-Freud-Str. 25
53105 Bonn

Prof. Dr. med. Peter Grafe
Ludwig-Maximilians-Universität
Institut für Physiologie
Pettenkoferstr. 12
80336 München

Dr. med. Hanns-Christian Gunga
Freie Universität Berlin
Institut für Physiologie
Charité Campus Benjamin Franklin
Arnimallee 22
14195 Berlin

Prof. Dr. med. Dr. h. c. Hermann O. Handwerker
Friedrich-Alexander-Universität
Institut für Physiologie und Experimentelle Pathophysiologie
Universitätsstr. 17
91054 Erlangen

Prof. Dr. med. Jürgen Hescheler
Universität Köln
Institut für Neurophysiologie
Robert-Koch-Str. 39
50931 Köln

Prof. Dr. med. Michael Illert
Christian-Albrechts-Universität zu Kiel
Physiologisches Institut
Olshausenstr. 40
24118 Kiel

Prof. Dr. Ulrich B. Kaupp
Stiftung caesar
Ludwig-Erhard-Allee 2
53175 Bonn

Prof. Dr. med. Rüdiger Köhling
Universität Rostock
Institut für Physiologie
Gertrudenstr. 9
18057 Rostock

Prof. Dr. med. Michaela Kress
Universität Innsbruck
Institut für Physiologie und Balneologie
Fritz-Pregl-Str. 3
6010 Innsbruck
Österreich

Prof. Dr. med. Armin Kurtz
Universität Regensburg
Institut für Physiologie
Universitätsstr. 31
93053 Regensburg

Prof. Dr. med. Wolfgang Kuschinsky
Universität Heidelberg
Institut für Physiologie und Pathophysiologie
Im Neuenheimer Feld 326
69120 Heidelberg

Prof. Dr. rer. nat. Heiko Luhmann
Johannes-Gutenberg-Universität
Institut für Physiologie und Pathophysiologie
Duesbergweg 6
55128 Mainz

Dr. med. Frank Müller
Forschungszentrum Jülich GmbH
Institut für Biologische Informationsverarbeitung 1 (IBI-1)
52425 Jülich

Prof. Dr. Manfred James Müller
Christian-Albrechts-Universität zu Kiel
Institut für Humanernährung und Lebensmittelkunde
Düsternbrooker Weg 17–19
24105 Kiel

Prof. Dr. med. Thomas F. Münte
Otto-von-Guericke-Universität
Fakultät für Naturwissenschaften
Institut für Psychologie II
Postfach 4120
39016 Magdeburg

Prof. Dr. med. Eberhard Nieschlag
Westfälische Wilhelms-Universität
Institut für Reproduktionsmedizin
Domagkstr. 11
48129 Münster

Prof. Dr. med. Hans Oberleithner
Universität Münster
Institut für Physiologie II
Robert-Koch-Str. 27b
48149 Münster

Dr. rer. nat. Dominik Oliver
Institut für Physiologie und Pathophysiologie
Abteilung für Neurophysiologie
Deutschhausstr. 2
35037 Marburg

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

Prof. Dr. med. Axel R. Pries
Freie Universität Berlin
Institut für Physiologie
Charité Campus Benjamin Franklin
Arnimallee 22
14195 Berlin

Prof. Dr. med. Rainer Rettig
Universität Greifswald
Insitut für Physiologie
Greifswalder Str. 11C
17495 Karlsburg

Univ.-Prof. Dr. Markus Ritter
Paracelsus Medizinische Privatuniversität
Institut für Physiologie
Strubergasse 21
5020 Salzburg
Österreich

PD Dr. med. Stefan Schneider
Universitätsklinikum Münster
Klinik und Poliklinik für Dermatologie
Von-Esmarch-Str. 58
48149 Münster

Prof. Dr. med. Albrecht Schwab
Universitätsklinikum Münster
Institut für Physiologie
Robert-Koch-Str. 27a
48149 Münster

Prof. Dr. med. Erwin-Josef Speckmann
Universität Münster
Institut für Physiologie I
Robert-Koch-Str. 27a
48149 Münster

Prof. Dr. med. Dieter Swandulla
Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität
Institut für Physiologie II
Wilhelmstr. 31
53111 Bonn

Prof. Dr. phil. Gerhard F. Weinbauer
Covance Laboratories GmbH
Kesselfeld 29
48163 Münster

Prof. Dr. phil. nat. Roland H. Wenger
Universität Zürich
Physiologisches Institut
Winterthurerstr. 190
8057 Zürich
Schweiz

Prof. Dr. med. Werner Wittkowski
Westfälische Wilhelms-Universität
Institut für Anatomie
Vesaliusweg 2–4
48149 Münster

Dr. med. Andreas Zakrzewicz
Freie Universität Berlin
Institut für Physiologie
Charité Campus Benjamin Franklin
Arnimallee 22
14195 Berlin

Prof. Dr. med. Heinz-Gerd Zimmer
Meisenweg 7
82237 Steinebach am Wörthsee

Dr. med. Reinhilde Zimmer
Meisenweg 7
82237 Steinebach am Wörthsee

Prof. Dr. med. Eberhart Zrenner
Universität Tübingen
Augenklinik, Abt. Augenheilkunde II
Pathophysiologie des Sehens und Neuro-Ophthalmologie
Schleichstr. 12–16
72076 Tübingen

Abkürzungsverzeichnis

AaD_{O_2}	=	alveoloarterielle O_2-Druckdifferenz
A-Banden	=	anisotrope Banden
ACE	=	Angiotensin-Converting-Enzym
ACh	=	Acetylcholin
ACTH	=	adrenocorticotropes Hormon
ADH	=	Adiuretin, antidiuretisches Hormon
ADP	=	Adenosindiphosphat
AEP	=	akustisch evoziertes Potenzial
AIDS	=	acquired immunodeficiency syndrome
AMP	=	Adenosinmonophosphat
AMPA	=	α-Amino-3-Hydroxy-5-Methylisoxazol-4-Propionsäure
ANF	=	atrialer natriuretischer Faktor
ANP	=	atriale natriuretische Peptide
AP	=	Aktionspotenzial
APC	=	antigenpräsentierende Zelle
ARAS	=	aufsteigendes retikuläres Aktivierungssystem
ARDS	=	adult respiratory distress syndrome
ATP	=	Adenosintriphosphat
ATPS	=	ambient temperature, pressure, saturated
AV	=	arteriovenös, atrioventrikulär
avD_{O_2}	=	arteriovenöse O_2-Differenz
B	=	Bel
BB	=	Buffer Base, Pufferbase
BE	=	Base Excess, Basenüberschuss
BMI	=	Body Mass Index
BNP	=	Brain-Natriuretic-Peptid
BSG	=	Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit
BTPS	=	body temperature, pressure, saturated
cAMP	=	zyklisches Adenosinmonophosphat
CA_{O_2}	=	arterielle O_2-Konzentration
CBG	=	Corticosteroid-Binding-Globulin
CCK	=	Cholecystokinin
CFTR	=	cystic fibrosis transmembrane regulator
CFU	=	colony forming units
CGL	=	Corpus geniculatum laterale
cGMP	=	zyklisches Guanosinmonophosphat
CGRP	=	Calcitonin-Gene-Related-Peptid
CNP	=	C-Typ-natriuretisches Peptid
CNV	=	contingent negative variation
CoA	=	Coenzym A
COX	=	Cyclooxygenase
CRH	=	Corticotropin-Releasing-Hormon
CSF	=	colony stimulating factor
CV_{O_2}	=	venöse O_2-Konzentration
DAG	=	Diacylglycerol
DHEA	=	Dehydroepiandrosteronsulfat
DL_{O_2}	=	Diffusionskoeffizient für O_2 in der Lunge
DNA	=	Desoxyribonukleinsäure
DPG	=	Diphosphoglycerat
dpt	=	Dioptrien
E	=	Gleichgewichtspotenzial (Äquilibriumpotenzial)
EDRF	=	endothelium derived relaxing factor
EEG	=	Elektroenzephalogramm
EKG	=	Elektrokardiogramm
EMG	=	Elektromyogramm
ENG	=	Elektroneurogramm
EOG	=	Elektrookulogramm
EP	=	evoziertes Potenzial
EPO	=	Erythropoietin
EPP	=	Endplattenpotenzial
EPSP	=	exzitatorisches postsynaptisches Potenzial
EZR	=	Extrazellulärraum
f	=	Frequenz
F	=	Faraday-Zahl
FI	=	fraktionelle Konzentration der Inspirationsluft
FM	=	Körperfettmasse
FSH	=	follikelstimulierendes Hormon
FVK	=	forcierte Vitalkapazität
G-Protein	=	Guanosintriphosphat-bindendes Protein
GABA	=	γ-Aminobuttersäure
GDP	=	Guanosindiphosphat
GFR	=	glomeruläre Filtrationsrate
GHRH	=	Growth-Hormone-Releasing-Hormon
GHRIF	=	growth hormone release inhibiting factor
GIP	=	gastric inhibitory peptide
GLP	=	Glucagon-Like-Peptid
GnRH	=	Gonadotropin-Releasing-Hormon
GP	=	Glykoprotein
GTP	=	Guanosintriphosphat
5-HT	=	5-Hydroxytryptamin, Serotonin
Hb	=	Hämoglobin
HbA	=	adultes Hämoglobin
HbF	=	fetales Hämoglobin
Hb_{O_2}	=	Hämoglobin-Sauerstoff
HDL	=	High-Density-Lipoprotein
HHL	=	Hypophysenhinterlappen
HLA	=	Human Leukocyte Antigen
HMV	=	Herzminutenvolumen
HPT	=	Hyperparathyreoidismus
HVL	=	Hypophysenvorderlappen
HZV	=	Herzzeitvolumen
I-Bande	=	isotrope Bande
IFN	=	Interferon
Ig	=	Immunglobulin
IGF	=	Insulin-Like-Growth-Faktor

Abkürzungsverzeichnis

AaD_{O_2}	=	alveoloarterielle O_2-Druckdifferenz
A-Banden	=	anisotrope Banden
ACE	=	Angiotensin-Converting-Enzym
ACh	=	Acetylcholin
ACTH	=	adrenocorticotropes Hormon
ADH	=	Adiuretin, antidiuretisches Hormon
ADP	=	Adenosindiphosphat
AEP	=	akustisch evoziertes Potenzial
AIDS	=	acquired immunodeficiency syndrome
AMP	=	Adenosinmonophosphat
AMPA	=	α-Amino-3-Hydroxy-5-Methylisoxazol-4-Propionsäure
ANF	=	atrialer natriuretischer Faktor
ANP	=	atriale natriuretische Peptide
AP	=	Aktionspotenzial
APC	=	antigenpräsentierende Zelle
ARAS	=	aufsteigendes retikuläres Aktivierungssystem
ARDS	=	adult respiratory distress syndrome
ATP	=	Adenosintriphosphat
ATPS	=	ambient temperature, pressure, saturated
AV	=	arteriovenös, atrioventrikulär
avD_{O_2}	=	arteriovenöse O_2-Differenz
B	=	Bel
BB	=	Buffer Base, Pufferbase
BE	=	Base Excess, Basenüberschuss
BMI	=	Body Mass Index
BNP	=	Brain-Natriuretic-Peptid
BSG	=	Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit
BTPS	=	body temperature, pressure, saturated
cAMP	=	zyklisches Adenosinmonophosphat
CA_{O_2}	=	arterielle O_2-Konzentration
CBG	=	Corticosteroid-Binding-Globulin
CCK	=	Cholecystokinin
CFTR	=	cystic fibrosis transmembrane regulator
CFU	=	colony forming units
CGL	=	Corpus geniculatum laterale
cGMP	=	zyklisches Guanosinmonophosphat
CGRP	=	Calcitonin-Gene-Related-Peptid
CNP	=	C-Typ-natriuretisches Peptid
CNV	=	contingent negative variation
CoA	=	Coenzym A
COX	=	Cyclooxygenase
CRH	=	Corticotropin-Releasing-Hormon
CSF	=	colony stimulating factor
CV_{O_2}	=	venöse O_2-Konzentration
DAG	=	Diacylglycerol
DHEA	=	Dehydroepiandrosteronsulfat
DL_{O_2}	=	Diffusionskoeffizient für O_2 in der Lunge
DNA	=	Desoxyribonukleinsäure
DPG	=	Diphosphoglycerat
dpt	=	Dioptrien
E	=	Gleichgewichtspotenzial (Äquilibriumpotenzial)
EDRF	=	endothelium derived relaxing factor
EEG	=	Elektroenzephalogramm
EKG	=	Elektrokardiogramm
EMG	=	Elektromyogramm
ENG	=	Elektroneurogramm
EOG	=	Elektrookulogramm
EP	=	evoziertes Potenzial
EPO	=	Erythropoietin
EPP	=	Endplattenpotenzial
EPSP	=	exzitatorisches postsynaptisches Potenzial
EZR	=	Extrazellulärraum
f	=	Frequenz
F	=	Faraday-Zahl
FI	=	fraktionelle Konzentration der Inspirationsluft
FM	=	Körperfettmasse
FSH	=	follikelstimulierendes Hormon
FVK	=	forcierte Vitalkapazität
G-Protein	=	Guanosintriphosphat-bindendes Protein
GABA	=	γ-Aminobuttersäure
GDP	=	Guanosindiphosphat
GFR	=	glomeruläre Filtrationsrate
GHRH	=	Growth-Hormone-Releasing-Hormon
GHRIF	=	growth hormone release inhibiting factor
GIP	=	gastric inhibitory peptide
GLP	=	Glucagon-Like-Peptid
GnRH	=	Gonadotropin-Releasing-Hormon
GP	=	Glykoprotein
GTP	=	Guanosintriphosphat
5-HT	=	5-Hydroxytryptamin, Serotonin
Hb	=	Hämoglobin
HbA	=	adultes Hämoglobin
HbF	=	fetales Hämoglobin
Hb_{O_2}	=	Hämoglobin-Sauerstoff
HDL	=	High-Density-Lipoprotein
HHL	=	Hypophysenhinterlappen
HLA	=	Human Leukocyte Antigen
HMV	=	Herzminutenvolumen
HPT	=	Hyperparathyreoidismus
HVL	=	Hypophysenvorderlappen
HZV	=	Herzzeitvolumen
I-Bande	=	isotrope Bande
IFN	=	Interferon
Ig	=	Immunglobulin
IGF	=	Insulin-Like-Growth-Faktor

Inhaltsverzeichnis

1	**Elemente des Nervensystems und ihre Funktionen**	1
1.1	Aufbau des Nervensystems	1
1.2	Wechselwirkung mit der Umwelt	3
2	**Allgemeine Neurophysiologie**	5
2.1	Ruhemembranpotenzial	5
2.1.1	Nervenzellmembran und Elektrolyte	6
2.1.2	Treibende Kräfte des Ruhemembranpotenzials	6
2.1.3	Änderungen des Ruhemembranpotenzials	11
2.2	Aktionspotenzial	13
2.2.1	Spannungsabhängige Ionenkanäle	14
2.2.2	Ablauf des Aktionspotenzials	15
2.2.3	Charakteristika des Aktionspotenzials	16
2.2.4	Reiz und Erregungsauslösung	19
2.3	Erregungsleitung	23
2.3.1	Typen der Erregungsleitung	23
2.3.2	Extrazelluläre Potenziale	25
2.3.3	Leitungsgeschwindigkeit von Nervenfasern	26
2.3.4	Stofftransport in Nervenfasern (intraaxonaler Transport)	27
2.4	Erregungsübertragung	28
2.4.1	Formen der Erregungsübertragung	28
2.4.2	Transmitter und Transmitter-Rezeptor-Komplex	29
2.4.3	Postsynaptische Potenziale	30
2.4.4	Aspekte der Erregungsübertragung	33
2.5	Erregungsausbreitung im Neuronenverband	36
2.5.1	Prinzipien der Erregungsausbreitung	37
2.5.2	Erregungsspeicherung im Neuronenverband	39
2.6	Physiologie der Gliazellen	40
2.6.1	Beeinflussung des Mikromilieus	40
2.6.2	Funktionen bei der synaptischen Übertragung	42
2.7	Blut-Hirn-Schranke, Liquor cerebrospinalis	43
2.7.1	Blut-Hirn-Schranke	43
2.7.2	Blut-Liquor-Schranke und Liquor cerebrospinalis	44
2.8	Hirndurchblutung	44
2.8.1	Werte in Ruhe und bei Aktivierung	45
2.8.2	Regulation	45
3	**Sensorisches System**	49
3.1	Somatoviszerale Sensibilität	50
3.1.1	Grundlagen	50
3.1.2	Reizaufnahme und -weiterleitung	53
3.1.3	Vom peripheren Nerv zum Thalamus	62
3.1.4	Somatosensorischer Kortex	64
3.1.5	Subjektive Sinnesphysiologie – Psychophysik	66
3.2	Nozizeption und Schmerz	68
3.2.1	Reizaufnahme und -weiterleitung	68
3.2.2	Spinale Organisation der Nozizeption	73
3.2.3	Zentrale Organisation von Nozizeption und Schmerz	75
3.2.4	Schmerztherapie	77
3.3	Visuelles System	80
3.3.1	Einleitung	81
3.3.2	Geometrische Optik	81
3.3.3	Pupille	87
3.3.4	Augeninnendruck	91
3.3.5	Signalverarbeitung in der Netzhaut	92
3.3.6	Retinale Wahrnehmungsmechanismen	100
3.3.7	Neurophysiologie der zentralen Sehbahn	110
3.3.8	Augenbewegungen	114
3.3.9	Optische Täuschungen	118
3.4	Auditorisches System	121
3.4.1	Physiologische Akustik	122
3.4.2	Aufbau des Ohrs	124
3.4.3	Funktionsweise der Cochlea	126
3.4.4	Architektur und Funktion der Hörbahn	134
3.4.5	Schwerhörigkeit und audiometrische Testverfahren	135
3.4.6	Sprechen	137
3.4.7	Ausblick	139
3.5	Vestibuläres System	141
3.5.1	Aufbau des Vestibularapparats	141
3.5.2	Funktionsweise der Vestibularorgane	142
3.5.3	Architektur und Funktion der zentralen vestibulären Verschaltungen	145
3.5.4	Funktionsprüfung des vestibulären Systems	149
3.6	Gustatorisches System	151
3.6.1	Geschmack – im engen Sinne	151
3.6.2	Bau der Geschmacksorgane	152
3.6.3	Funktionsweise des Geschmacksorgans	153
3.6.4	Zentrale Verschaltung und Regulation	155
3.7	Olfaktorisches System	157
3.7.1	Was ist Geruch?	158
3.7.2	Bau des Geruchsorgans	158
3.7.3	Funktionsweise des Geruchsorgans	159
3.7.4	Architektur der zentralen Verschaltung	160
3.7.5	Weitere „olfaktorische" Systeme	162

4 Motorisches System ... 165
4.1 Knochen ... 166
4.1.1 Funktion und Bauprinzip ... 166
4.1.2 Osteoblasten und Osteozyten ... 167
4.1.3 Humorale Kontrolle der Knochenbildung ... 168
4.1.4 Stoff- und Signaltransport im Knochen ... 170
4.1.5 Osteoklasten ... 171
4.1.6 Anpassung an mechanische Belastungen ... 172
4.2 Muskulatur ... 174
4.2.1 Einteilung ... 174
4.2.2 Quergestreifte Muskulatur ... 174
4.2.3 Glatte Muskulatur ... 195
4.3 Motorik – Bewegung und Haltung ... 203
4.3.1 Zielmotorik ... 203
4.3.2 Sensorische Afferenz ... 205
4.4 Zerebraler Kortex ... 206
4.4.1 Primärer motorischer Kortex ... 206
4.4.2 Motorische Areale außerhalb des primären motorischen Kortex ... 210
4.5 Rückenmark ... 212
4.5.1 Reflexe als zielgerichtetes motorisches Verhalten ... 213
4.5.2 Reflexsystem der Muskelspindelafferenzen ... 220
4.5.3 Neuronale Wege von Golgi-Sehnenorganen ... 227
4.5.4 Beugereflex ... 229
4.5.5 Reflexmuster nach Rückenmarkdurchtrennung: Verlust der supraspinalen Kontrolle ... 229
4.5.6 Spezifische Reflexantworten von Afferenzen der Gruppen II, III und IV ... 230
4.6 Kontrolle der Haltung ... 230
4.6.1 Begriffsdefinitionen ... 231
4.6.2 Aufbau posturaler Reaktionen ... 231
4.6.3 Organisation posturaler Programme ... 232
4.7 Basalganglien ... 234
4.7.1 Neuroanatomische Substrate ... 234
4.7.2 Transmittersysteme der Basalganglien ... 236
4.7.3 Steuerung des Thalamus durch Disinhibition ... 237
4.7.4 Pathophysiologie der Basalganglien ... 238
4.8 Zerebellum ... 242
4.8.1 Neuroanatomisches Substrat ... 242
4.8.2 Verarbeitung neuronaler Information im Zerebellum ... 244
4.8.3 Kompartimente des Kleinhirns ... 245
4.8.4 Zerebellum und motorisches Lernen ... 248
4.9 Ortsveränderung des Körpers im Raum – Lokomotion ... 249
4.9.1 Lokomotionsgenerator ... 249
4.9.2 Rückenmarkquerschnitt: Ist Lokomotion erlernbar? ... 251

5 Integrative Funktionen des Nervensystems ... 253
5.1 Hirnfunktionen im Spiegel des EEG ... 253
5.1.1 Elektroenzephalogramm ... 254
5.1.2 Ergänzende Untersuchungsmethoden ... 260
5.2 Schlaf-wach-Rhythmus ... 262
5.2.1 Phänomenologie des Schlafs ... 263
5.2.2 Schlafentstehung ... 265
5.2.3 Zirkadiane Rhythmik ... 266
5.2.4 Schlafentzug ... 268
5.3 Lernen und Gedächtnis ... 270
5.3.1 Lernen ... 270
5.3.2 Gedächtnis ... 272
5.4 Integrative Funktionen des Kortex ... 281
5.4.1 Gliederung des Kortex ... 281
5.4.2 Informationsverarbeitung im Kortex ... 285
5.4.3 Kortikale Plastizität ... 288
5.4.4 Sprache, Hemisphärendominanz und Lateralisation ... 290
5.5 Emotionen ... 295
5.5.1 Charakteristika von Emotionen ... 296
5.5.2 Mit Emotionen einhergehende Reaktionen ... 297
5.5.3 Aggression ... 302

6 Blut ... 305
6.1 Zusammensetzung und Funktionen des Blutes ... 306
6.2 Blutplasma ... 310
6.2.1 Elektrolyte und Osmolalität ... 310
6.2.2 Plasmaproteine ... 312
6.3 Blutzellen ... 314
6.3.1 Zellarten ... 314
6.3.2 Hämatopoese ... 321
6.4 Erythrozytenbesonderheiten: Hämoglobin und Blutgruppen ... 326
6.4.1 Hämoglobin, der rote Blutfarbstoff ... 326
6.4.2 Blutgruppen ... 328
6.4.3 Blutgruppenbestimmung ... 329
6.5 Blutstillung, Blutgerinnung ... 330
6.5.1 Primäre Hämostase oder „vorläufige" Blutstillung ... 331
6.5.2 Sekundäre Hämostase oder „endgültige" Blutstillung ... 334
6.5.3 Gerinnungshemmung ... 338
6.5.4 Gerinnungstests ... 339
6.5.5 Fibrinolyse ... 340
6.6 Wundheilung und Angiogenese ... 341
6.6.1 Wundheilung ... 341
6.6.2 Angiogenese ... 341
6.7 Ausblick ... 342

7 Abwehr und Immunität ... 345
7.1 Angeborene Abwehrmechanismen ... 346
7.1.1 Äußere Abwehr ... 346
7.1.2 Phagozyten ... 347
7.1.3 Komplementsystem ... 351

7.1.4 Entzündung ... 354
7.1.5 Zytokine ... 358
7.1.6 Abwehr intrazellulärer Mikroorganismen durch angeborene Abwehrmechanismen ... 362
7.2 Adaptive Abwehrmechanismen ... 364
7.2.1 Antigene ... 364
7.2.2 Antigenspezifische Rezeptoren des Lymphozytensystems ... 364
7.2.3 Lymphopoese ... 369
7.2.4 Aktivierung von T-Zellen durch Antigenpräsentation ... 371
7.2.5 Antikörpereffekte ... 378
7.2.6 Polyklonale Aktivierung von Lymphozyten ... 378
7.2.7 Immunologisches Gedächtnis ... 379
7.3 Lymphatisches System ... 381
7.4 Besondere Aspekte des Abwehrsystems ... 383
7.4.1 Vorteile des Netzwerks der Abwehrfunktionen ... 383
7.4.2 Falsche Abwehrreaktionen ... 384
7.4.3 Impfung ... 385
7.4.4 Ausblick ... 386

8 Herz-Kreislauf-Funktion ... 389
8.1 Herz ... 389
8.1.1 Herzerregung ... 390
8.1.2 Elektrokardiogramm (EKG) ... 397
8.1.3 Mechanik der Herzaktion ... 405
8.1.4 Koronardurchblutung und Energieumsatz ... 413
8.1.5 Diagnostik ... 414
8.2 Kreislauf ... 414
8.2.1 Gefäßmechanik ... 414
8.2.2 Allgemeine Hämodynamik ... 416
8.2.3 Hochdrucksystem ... 418
8.2.4 Mikrozirkulation ... 420
8.2.5 Niederdrucksystem ... 423
8.2.6 Kreislaufregulation ... 426
8.2.7 Anpassung des Kreislaufs an wechselnde Bedingungen ... 436
8.2.8 Lungenkreislauf ... 439
8.2.9 Messung von Kreislaufparametern ... 440
8.2.10 Pathophysiologische Aspekte des Herz-Kreislauf-Systems ... 442
8.2.11 Ausblick ... 445

9 Atmung ... 449
9.1 Atemgase ... 450
9.2 Atemmechanik ... 452
9.3 Lungenvolumina ... 457
9.4 Ventilation und Perfusion ... 461
9.4.1 Ventilation ... 462
9.4.2 Perfusion ... 463
9.4.3 Ventilations-Perfusions-Verhältnis ... 463
9.5 Atemgastransport ... 465
9.5.1 Sauerstofftransport ... 465
9.5.2 Kohlendioxidtransport ... 469
9.6 Atmungsregulation ... 470
9.6.1 Atmung und Atmungskontrolle ... 471
9.6.2 Atmung unter bestimmten Bedingungen ... 474
9.7 Ausblick ... 477

10 Niere ... 479
10.1 Aufgaben der Nieren ... 480
10.2 Feinbau der Nieren ... 481
10.3 Nierendurchblutung ... 482
10.3.1 Voraussetzungen ... 483
10.3.2 Messung der Nierendurchblutung ... 484
10.3.3 Regulation der Nierendurchblutung ... 484
10.4 Glomeruläre Filtration ... 488
10.4.1 Voraussetzungen ... 488
10.4.2 Messung der GFR ... 490
10.4.3 Autoregulation der GFR ... 491
10.5 Tubuläre Transportmechanismen ... 492
10.5.1 Voraussetzungen ... 492
10.5.2 Funktionen von Nephronabschnitten und Sammelrohr ... 493
10.5.3 Harnkonzentrierung im Gegenstromsystem ... 498
10.5.4 Diuretika ... 499
10.5.5 Tubulärer Transport im Einzelnen ... 501
10.6 Endokrine Funktionen der Niere ... 510
10.6.1 Lokal wirksame Hormone und Mediatoren ... 510
10.6.2 Systemisch zirkulierende Hormone ... 511
10.7 Steuerung der Nierenfunktionen ... 512
10.7.1 Hormone ... 512
10.7.2 Vegetative Innervation der Niere ... 514
10.8 Urämie ... 515
10.9 Ausblick ... 516

11 Säure-Basen-Haushalt ... 519
11.1 pH-Wert und Puffer ... 519
11.2 Bicarbonat-Kohlensäure-System ... 520
11.3 Störungen des Säure-Basen-Haushalts ... 522
11.3.1 Definition der Störungen ... 522
11.3.2 Kompensationen der Störungen ... 523
11.3.3 Analyse des Säure-Basen-Status ... 527
11.4 Ausblick ... 529

12 Wasser- und Salzhaushalt ... 531
12.1 Wasser als Baumaterial des Körpers ... 531
12.2 Wasserbilanz ... 532
12.2.1 Wasserverluste ... 532
12.2.2 Wasseraufnahme ... 533
12.3 Regulation des Wasserhaushalts ... 534
12.3.1 Osmoregulation ... 534
12.3.2 Volumenregulation ... 535
12.4 Regulation des Elektrolythaushalts ... 535
12.4.1 Regulation des Kochsalzhaushalts ... 535

12.4.2 Regulation des Kaliumhaushalts ... 537
12.4.3 Regulation des Calciumphosphathaushalts ... 539
12.4.4 Regulation des Magnesiumhaushalts ... 542
12.5 Störungen der Salz-Wasser-Bilanz ... 542
12.5.1 Isotone Hydratationsstörungen ... 542
12.5.2 Hypotone Hydratationsstörungen ... 543
12.5.3 Hypertone Hydratationsstörungen ... 543
12.6 Ausblick ... 544

13 Magen-Darm-Trakt ... 545
13.1 Motilität ... 546
13.1.1 Allgemeine Prinzipien der Motorik des Magen-Darm-Trakts ... 546
13.1.2 Nahrungsaufnahme ... 546
13.1.3 Magen ... 548
13.1.4 Dünndarm ... 548
13.1.5 Kolon ... 550
13.2 Sekretion ... 550
13.2.1 Allgemeine Funktion ... 550
13.2.2 Mechanismen der Sekretion ... 551
13.3 Regulation der Magen-Darm-Funktionen ... 559
13.3.1 Mechanismen der Regulation ... 559
13.3.2 Phasen der Regulation ... 563
13.3.3 Regulation des intestinalen Blutflusses ... 565
13.4 Verdauung ... 565
13.4.1 Kohlenhydrate ... 565
13.4.2 Proteine/Peptide ... 565
13.4.3 Fette ... 566
13.5 Absorption ... 567
13.5.1 Allgemeine Prinzipien ... 568
13.5.2 Resorption von NaCl, K^+ und Bicarbonat ... 571
13.5.3 Absorption verschiedener Nährstoffe ... 574
13.6 Mikroorganismen im Gastrointestinaltrakt ... 579
13.7 Darmimmunsystem ... 579
13.7.1 Grundlage des Darmimmunsystems ... 579
13.7.2 Orale Antigene ... 580
13.7.3 Immunantwort ... 580
13.7.4 Passive Immunisierung ... 580
13.8 Ausblick ... 580

14 Energiehaushalt und Ernährung ... 583
14.1 Ernährungszustand ... 584
14.1.1 Body-Mass-Index, BMI ... 584
14.1.2 Fettverteilung ... 585
14.1.3 Körperzusammensetzung ... 586
14.2 Energieverbrauch ... 587
14.2.1 Grundlagen des Energiestoffwechsels ... 587
14.2.2 Komponenten des Energieverbrauchs ... 588
14.2.3 Bestimmung des Energieverbrauchs ... 589
14.2.4 Energieverbrauch und Körperzusammensetzung ... 592
14.3 Regulation der Energiebilanz ... 593
14.3.1 Regulation der Energieaufnahme ... 593
14.3.2 Regulation des Energieverbrauchs ... 595
14.4 Substratstoffwechsel ... 597
14.4.1 Respiratorischer Quotient ... 597
14.4.2 Oxidativer und nichtoxidativer Substratstoffwechsel ... 599
14.4.3 Postprandialer Stoffwechsel ... 600
14.5 Ernährung ... 608
14.5.1 Nährstoffbedarf und Ernährungsempfehlungen ... 608
14.5.2 „Gesunde Ernährung": praktische Aspekte ... 611
14.5.3 Diäten ... 612

15 Wärmehaushalt und Temperaturregulation ... 615
15.1 Wärmehaushalt ... 615
15.1.1 Wärmegleichgewicht ... 616
15.1.2 Hitze- und Kältebelastung ... 620
15.1.3 Wärmetransport ... 621
15.2 Temperaturregulation ... 626
15.2.1 Regelsystem und Regelkreis ... 626
15.2.2 Zyklische Änderungen der Körpertemperaturen und hormonelle Einflüsse ... 628
15.2.3 Temperaturakklimatisation und -adaptation ... 629
15.2.4 Spezielle Temperaturregulation ... 632
15.3 Störungen des Wärmehaushalts und der Temperaturregulation ... 635

16 Haut ... 643
16.1 Anatomie der Haut ... 643
16.1.1 Aufbau der Haut ... 644
16.1.2 Epidermis ... 644
16.1.3 Dermis ... 646
16.1.4 Hypodermis ... 646
16.2 Funktionen der Haut ... 646
16.2.1 Barrierefunktion ... 646
16.2.2 Schutz vor UV-Licht ... 647
16.2.3 Schutz gegen Kälte und Hitze ... 647
16.2.4 Schutz gegen Mikroorganismen ... 648
16.2.5 Signale an die Umwelt ... 649

17 Reproduktion ... 651
17.1 Wirkungen der Sexualsteroide ... 652
17.2 Gametogenese ... 653
17.2.1 Oogenese und Menstrualzyklus ... 653
17.2.2 Spermatogenese, Spermiogenese und Spermienreifung ... 658
17.3 Kohabitation ... 662
17.4 Fertilisation und Implantation ... 663
17.5 Embryonal-fetale Entwicklung und Geburt ... 664
17.5.1 Embryonalzeit ... 664
17.5.2 Entwicklung des Fetus ... 672

17.5.3 Geburt ... 673
17.6 Stammzellbiologische Aspekte der Reproduktionsmedizin ... 674
17.6.1 Keimbahn ... 675
17.6.2 Embryonale Stammzellen ... 675
17.6.3 Reprogrammierung ... 676

18 Koordination spezieller Organfunktionen ... 679
18.1 Vegetatives Nervensystem ... 679
18.1.1 Allgemeine Physiologie des vegetativen Nervensystems ... 680
18.1.2 Spezielle Physiologie des vegetativen Nervensystems ... 695
18.1.3 Querschnittslähmung ... 706
18.2 Hormone ... 709
18.2.1 Prinzipien der endokrinen Regulation ... 709
18.2.2 Hypothalamisch-hypophysäres System ... 722
18.2.3 Hormone der Adenohypophyse ... 725
18.2.4 Hormone der Neurohypophyse ... 729
18.2.5 Hormone der Schilddrüse ... 732
18.2.6 Hormone der Nebennierenrinde ... 737
18.2.7 Natriuretische Peptide ... 747
18.2.8 Hormone der Bauchspeicheldrüse und Blutzuckerregulation ... 748
18.2.9 Hormone, die den Calcium- und Phosphathaushalt regulieren ... 756
18.2.10 Hormone des Fettgewebes: Leptin ... 762

19 Leistung ... 769
19.1 Begriffsbestimmungen ... 770
19.2 Körperliche Leistung ... 770
19.2.1 Kurzfristige Anpassung – maximale Leistung ... 770
19.2.2 Mittelfristige Anpassung – Ausdauerleistung ... 772
19.2.3 Langfristige Anpassung – Änderung der Leistungsfähigkeit ... 774
19.3 Geistige Tätigkeit ... 777
19.4 Bewertung der Leistung ... 778
19.5 Doping ... 778

20 Altern und Tod ... 781
20.1 Altern ... 782
20.1.1 Altersbedingte Veränderungen des Organismus ... 782
20.1.2 Hypothesen zum Alterungsprozess ... 789
20.2 Tod ... 790

21 Physiologische Methodik
Das Kapitel (Seiten 797–820) finden Sie online.

Anhang ... A 1
Glossar ... A 3
Herleitung griechischer Begriffe ... A 33
Literatur und Quellen ... A 35
Sachregister ... A 45

Benutzerhinweise

Mehr als nur Buch

Ein Buch zum Lernen und Nachschlagen ist gut. Aber es geht noch besser: Weiterführende Informationen finden Sie jetzt auch online: Videos, Animationen, Abbildungen, Fälle, vertiefender Text, Tabellen, IMPP-Fragen um einige zu nennen. Nicht immer sind alle Info-Typen in einem Buch vertreten – nicht immer sind alle Typen sinnvoll –, doch die Elsevier-Welt des Wissens hört beim Buch nicht auf.

Wie funktioniert's?

Alle Extras erscheinen im Buch an passender Stelle mit einer blauen Nummer und einem Kurztext. Ein Beispiel:
218 Fall: Transepitheliales Potenzial der Nasenschleimhaut.

So kommen Sie an die Online-Extras: Rubbeln Sie Ihren persönlichen Zugangscode frei und gehen Sie online. Folgen Sie dann den Anweisungen und Sie kommen zu den Infos, die Sie brauchen.

Damit nicht genug

Auch nach Erscheinen eines Buches bleibt das Elsevier-Team am Ball und stellt weitere Extras online. Surfen Sie also immer wieder bei uns vorbei, es lohnt sich.

Viel Freude beim Erforschen der Online-Welten wünscht
Ihr Elsevier-Team

KAPITEL

0

J. Hescheler

Physiologie – ein heißes Thema

Wie kannst du sehen, was ich denke? Diese Frage stellte mir mein Sohn Daniel, als er gerade einmal 5 Jahre alt war. Heute, 12 Jahre später, beim Schreiben dieses Lehrbuchs der Physiologie, erinnere ich mich wieder an früher. Die Frage habe ich zwar nie richtig und vollständig beantworten können, doch sie hat mir inzwischen verdeutlicht, wie fundamental die Physiologie ist. Wie kannst du sehen, was ich denke? Wie funktioniert mein Körper? Wie funktionieren die Organe, wie die Einzelzellen unseres Körpers? Wie kommunizieren alle Zellen untereinander und wie werden Informationen kurz- und langfristig gespeichert?

Heute stehen wir, die drei Herausgeber (E.-J. Speckmann aus Münster, R. Köhling aus Rostock und ich), an der Anlage für funktionelle Kernspintomographie am Forschungszentrum Jülich. Zusammen mit Herrn Prof. Dr. med. K. Zilles, dem Leiter des Instituts für Medizin, haben wir vor, ein Experiment zu machen, ohne Anspruch auf Vollständigkeit, nur zum Spaß – um zu untersuchen, wie wir denken (➤ Abb. 0.1). E.-J. Speckmann, der Senior-Herausgeber, hat sich freiwillig als „Versuchskaninchen" zur Verfügung gestellt. Wir wollen testen, welche Gehirnregionen aktiviert werden, wenn Herr Speckmann intensiv an „Physiologie" denkt. Sind es die Broca- und Wernicke-Sprachregionen oder verbindet ein „Vollblutphysiologe" mehr mit dem Wort „Physiologie"? Werden Zentren im limbischen System aktiviert? E.-J. Speckmann ist im zweiten Beruf Künstler (Signatur: „EJS") – gibt es eventuell Assoziationen des Wortes „Physiologie" im visuellen Kortex? Es ist einfach spannend, solche Fragen zu untersuchen. Ein Grund sicherlich, warum die Physiologie schon immer die Menschen fasziniert hat, und vielleicht auch, warum Alfred Nobel seinen berühmten Preis für „Medizin und Physiologie" bestimmt hat. Gerade die Einfachheit der Fragen in unserem Fach und die Tiefe der Aussagen, die die Menschheit und insbesondere die Philosophen schon seit je gestellt haben, machen die Physiologie zu einem ganz besonderen Fach, das weit über die klinische Medizin hinausgeht und eine wichtige Bedeutung in fast allen Bereichen der Natur- und Geisteswissenschaften hat.

Leider kommt das große Glücksgefühl der Wissenschaftler, z. B. wenn ein physiologischer Sachverhalt aufgeklärt – und in einem eleganten Experiment nachgewiesen werden konnte, in den modernen Physiologiebüchern viel zu kurz. Physiologie ist keineswegs so trocken, wie es vielen Studenten erscheinen mag, sondern sie wird von Menschen gemacht, die sich für Fragen der Natur und Medizin begeistern und die tage- und nächtelang im Labor leben und einer spannenden Frage nachjagen. Ein Beispiel dafür mag der Nobelpreis sein, der im Jahr 2000 an Prof. Eric R. Kandel zusammen mit Prof. Arvid Carlsson und Prof. Paul Greengard für ihre „Entdeckungen betreffend der Signalübertragung im Nervensystem" verliehen wurde. Ausgehend von der einfachen Beobachtung, dass Ionenkanäle in Nervenzellen durch eine Kinase, in diesem Fall die cAMP-abhängige Proteinkinase, gesteuert werden, kam Eric Kandel systematisch zu der Erkenntnis, dass dieser Prozess etwas mit dem Gedächtnis zu tun haben muss, und durch weitere Untersuchungen konnte er schließlich grundlegende Mechanismen der synaptischen Bahnung und der „long-term potentiation (LTP)" erklären. Heute weiß man recht gut, dass hinter der LTP nicht nur die Phosphorylierung eines Kaliumkanals steht, sondern eine Reihe weiterer Signalkaskaden, die die elektrophysiologischen Eigenschaften der Synapse kurz- bzw. langfristig modifizieren. Doch durch Eric Kandels Beobachtung war der Grundstein gelegt. Die Beschreibung der LTP ist ein gutes Beispiel auch dafür, wie sich heute die Betrachtung des physiologischen Phänomens eines Organs (Gedächtnisleistung des Gehirns) zur Einzelzelle (neuronale Synapse) mit den funktionellen Einzelbausteinen (Kanäle) wieder zurück zum multizellulären Präparat bewegt (neuronales Netzwerk, Mo-



Abb. 0.1 Herr Prof. Dr. med. K. Zilles, der Leiter des Instituts für Medizin im Forschungszentrum Jülich, mit den drei Herausgebern (vordere Reihe, von links nach rechts) J. Hescheler, R. Köhling und E.-J. Speckmann an der Anlage für funktionelle Kernspintomographie am Forschungszentrum Jülich. Dort wollen die Herausgeber zusammen mit Herrn Prof. Zilles untersuchen, ob die intensive Beschäftigung mit physiologischen Prozessen Regionen im Gehirn aktiviert, die über die reinen Sprachzentren hinausgehen. E.-J. Speckmann hat sich als „Versuchskaninchen" zur Verfügung gestellt.

delle für die LTP). Die Physiologie umspannt inzwischen eine immense Breite von Untersuchungsobjekten und -techniken. In dem von mir selbst bearbeiteten, noch recht jungen Gebiet der Physiologie, der funktionellen Stammzellforschung, sind wir inzwischen sogar schon in der Lage, aus der embryonalen Stammzelle die unterschiedlichsten organtypischen Zellen, also etwa Herzzellen, glatte und Skelettmuskelzellen, Endothelzellen, Blutzellen, Knorpel- und Knochenzellen sowie auch Neurone und Gliazellen, zu züchten und zu beobachten, wie sich die Zellphysiologie schrittweise bei der Differenzierung aufbaut und welche genetischen Programme für die jeweiligen physiologischen Eigenschaften verantwortlich sind. Der Einsatz solcher stammzellabgeleiteter Zellen für eine zukünftige regenerative Medizin setzt insbesondere genaue Kenntnisse der Physiologie dieser Zellen voraus.

Die letzten Jahre haben einen enormen Fortschritt in der Physiologie gebracht. Computer führen Experimente vollautomatisch aus und können immer größere Datenmengen auswerten und analysieren. Das Human-Genome-Projekt brachte Klarheit in die Zahl und Identität der funktionellen Proteine, die die Zellphysiologie ausmachen, und neue bildverarbeitende Systeme erlauben immer detailliertere Aussagen am lebenden Organismus, ohne dass dieser zerstört bzw. beeinflusst werden muss. Hier ist die funktionelle Kernspintomographie als neues physiologisches Werkzeug in der modernen Hirnforschung unentbehrlich geworden. Wir können beobachten, welche Gehirnregionen aktiv sind und wie sie mit anderen Regionen interagieren und so die Information vermutlich verarbeiten, wenn wir unseren Körper Reize, z. B. ein Bild oder Ton, oder auch Akupunktur zuführen oder auch nur, wenn wir uns etwas vor unserem inneren Auge vorstellen oder etwas aussprechen.

In ➤ Abb. 0.2 zeigt sich, was passiert, wenn E.-J. Speckmann intensiv an physiologische Prozesse denkt. Um die reinen sprachlichen Aktivitäten zu subtrahieren, wurden zum Vergleich Zahlenreihen gedacht. Offensichtlich werden mehrere Regionen des Gehirns aktiviert. ➤ Abb. 0.2-1 gibt Schnittbilder des Gehirns wieder, ➤ Abb. 0.2-2 zeigt Rekonstruktionen des gesamten Gehirns. Wenn nur die Aktivierungen erfasst werden, die bei der Vorstellung „Physiologie" über die Aktivierung beim stillen Zählen hinausgehen („Physiologie" > „Zählen"), ergibt sich ein anderes Erregungsmuster im Gehirn, als wenn nur die Aktivierungen erfasst werden, die beim stillen Zählen über die Aktivierung bei der Vorstellung „Physiologie" hinausgehen („Zählen" > „Physiologie"). Bei „Physiologie" ergibt sich im Wesentlichen eine Aktivierung des präfrontalen Kortex, während beim „Zählen" Aktivierungen des Broca-Areals (nur linke Hemisphäre!), der motorischen Repräsentation des Mundes und von Kleinhirnteilen im Vordergrund stehen. Es gibt also klar Bereiche des Gehirns, die bei E.-J. Speckmann „physiologiespezifisch" sind und über die reinen Sprachregionen (beim Zählen) hinausgehen.

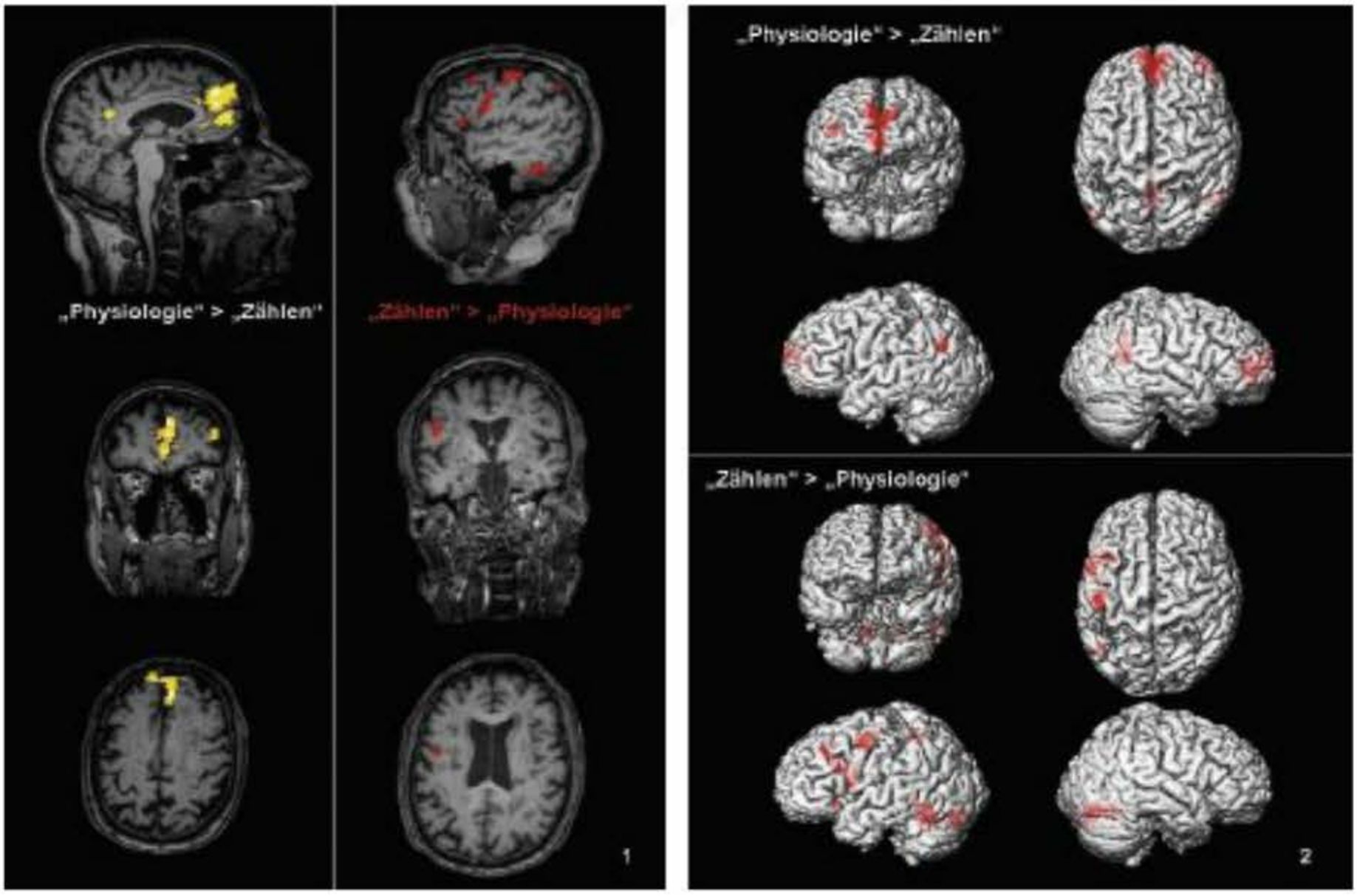


Abb. 0.2 Aktivitätsmuster im Gehirn von E.-J. Speckmann, wenn er intensiv an physiologische Prozesse denkt. Um die rein sprachlichen Aktivitäten zu subtrahieren, wurden zum Vergleich Zahlenreihen gedacht. Offensichtlich werden mehrere Regionen des Gehirns aktiviert. Teil 1 gibt Schnittbilder des Gehirns wieder, Teil 2 zeigt Rekonstruktionen des gesamten Gehirns. Wenn nur die Aktivierungen erfasst werden, die bei der Vorstellung „Physiologie" über die Aktivierung beim stillen Zählen hinausgehen („Physiologie" > „Zählen"), ergibt sich ein anderes Erregungsmuster im Gehirn, als wenn nur die Aktivierungen erfasst werden, die beim stillen Zählen über die Aktivierung bei der Vorstellung „Physiologie" hinausgehen („Zählen" > „Physiologie"). Bei „Physiologie" ergibt sich im Wesentlichen eine Aktivierung des präfrontalen Kortex, während beim „Zählen" Aktivierungen des Broca-Areals (nur linke Hemisphäre!), der motorischen Repräsentation des Mundes und von Kleinhirnteilen im Vordergrund stehen. Es gibt also klar Bereiche des Gehirns, die bei E.-J. Speckmann „physiologiespezifisch" sind und über die reinen Sprachregionen (beim Zählen) hinausgehen.

len"), ergibt sich ein anderes Erregungsmuster im Gehirn, als wenn nur die Aktivierungen erfasst werden, die beim stillen Zählen über die Aktivierung bei der Vorstellung „Physiologie" hinausgehen („Zählen" > „Physiologie"). Bei „Physiologie" ergibt sich im Wesentlichen eine Aktivierung des präfrontalen Kortex, während beim „Zählen" Aktivierungen des Broca-Areals (nur linke Hemisphäre!), der motorischen Repräsentation des Mundes und von Kleinhirnteilen im Vordergrund stehen. Es gibt also klar Bereiche des Gehirns, die bei E.-J. Speckmann „physiologiespezifisch" sind und über die reinen Sprachregionen (beim Zählen) hinausgehen. Spannend ist jetzt die Frage: Warum ist das so? Welche neuronale Verschaltung liegt dem zugrunde? Welche neuronalen Bahnungen und welche langzeitigen Gedächtnisprozesse sind hier vorhanden und was ist auf zellulärer Ebene für diese Informationsverarbeitung wichtig? Spielt die LTP eine Rolle? Und schließlich, welche therapeutischen Überlegungen lassen sich hieraus ableiten? Ist es später etwa einmal möglich, einem Patienten mit multipler Sklerose, bei dem auch insbesondere kognitive Prozesse und das Gedächtnis verloren gehen, durch Implantation von Neuronen und Gliazellen, die aus Stammzellen gezüchtet wurden, zu helfen? Dies sind alles noch Fragen, die es zu beantworten gilt.

Möge dieses Lehrbuch Sie, liebe Leser, für die Physiologie begeistern, sodass Sie vielleicht später einmal an der weiteren Lösung dieser spannenden Fragen mitwirken werden!

KAPITEL

1 Elemente des Nervensystems und ihre Funktionen

D. Swandulla, E.-J. Speckmann

1.1 Aufbau des Nervensystems 1
1.2 Wechselwirkung mit der Umwelt 3

Zur Orientierung

Der Organismus tritt über das Nervensystem mit der Umwelt in Wechselwirkung. Die meisten Nervenzellen befinden sich in Gehirn und Rückenmark und sind vielfältig miteinander verschaltet. Ihre Fortsätze sind mit Sinnesrezeptoren und Skelettmuskeln verbunden und bilden somit das sensorische und motorische System.

1.1 Aufbau des Nervensystems

Einteilung in ZNS und PNS

Aufgrund ihrer Lokalisation können grob 2 Teile des Nervensystems unterschieden werden:

- Das **zentrale Nervensystem (ZNS)** umfasst das Gehirn sowie das Rückenmark und befindet sich in den knöchernen Höhlen des Schädels sowie der Wirbelsäule. Es besteht aus einem dichten Gewebe von Nervenzellen und Gliazellen (➔ Abb. 1.1a).
- Das **periphere Nervensystem (PNS)** erstreckt sich in alle Bereiche des Organismus und besteht aus Nervensträngen und deren Verästelungen (Nerven), aus kleineren Anhäufungen von Nervenzellkörpern (Ganglien) und aus Gliazellen.

Alle Teile des PNS sind mit dem ZNS funktionell gekoppelt.

Nervenzellen

Soma Der zentrale Teil einer Nervenzelle ist der Zellkörper (Soma mit Perikaryon), der im Mittel eine Ausdehnung von etwa 20 µm hat. Das Soma eines Neurons verfügt in der Regel über zahlreiche Fortsätze, die sich nach Form und Funktion in Axone und Dendriten (➔ Abb. 1.2) unterteilen lassen.

Axone Die Axone können eine Länge von mehr als einem Meter erreichen und werden als **Nervenfasern** bezeichnet. Sie bilden meist nur wenige Verzweigungen (Axonkollateralen) und stellen die Verbindung zu anderen Neuronen oder zu Muskelzellen her. Die Axone sind von Hüllzellen umgeben, die Markscheiden entwickeln und damit die Axone gegen ihre Umgebung isolieren (markhaltige oder myelinisierte Fasern; ➔ Abb. 1.1b). Diese Umhüllung ist in Abständen von 2–3 mm unterbrochen, wodurch die sog. **Ranvier-Schnürringe** entstehen. An diesen Stellen steht das Axon mit dem extrazellulären Raum in direkter Verbindung. Neben diesen gut isolierten, markhaltigen Axonen findet man auch nur geringfügig umscheidete, markarme oder nicht myelinisierte, marklose Nervenfasern. Je nach Faserdicke der Axone und Grad der Myelinisierung sind die Leitgeschwindigkeiten des jeweiligen Nervs unterschiedlich (➔ Tab. 2.3, ➔ Tab. 2.4). In der Regel sind zahlreiche Axone morphologisch zusammengefasst. Sie bilden so innerhalb des ZNS Faserbündel (Tractus) und im Bereich des peripheren Nervensystems Nervenstränge und Nerven (➔ Abb. 1.1b).

Dendriten Diese Somafortsätze sind meist weitverzweigt und besitzen in den verschiedenen Teilen des Nervensystems eine zum Teil sehr unterschiedliche Architektur. Sie bestimmen entscheidend das Erscheinungsbild einer Nervenzelle (➔ Abb. 1.2). An den Dendriten bilden die Axone anderer Nervenzellen vielfältige Kontakte (Synapsen) aus.

Synapsen

Nervenzellen treten über ihre Axone mit anderen Zellen funktionell in Verbindung und ermöglichen so einen zellulären Informationsaustausch (Zell-Zell-Kommunikation). Diese Kontakte dienen der Weiterleitung und Verarbeitung von elektrischen und biochemischen Signalen. Die neuroneuronalen Kontakte sind morphologisch vielfältig (➔ Abb. 1.1c) und werden als **Synapsen** bezeichnet (s. a. ➔ Kap. 2.4.1).

MERKE

Nach ihrer Lokalisation am Zielneuron kann man **axodendritische, axosomatische** und **axoaxonale Synapsen** unterscheiden.

Präsynaptische Endigung Das Axon, das mit einer Nervenzelle Kontakt aufnimmt, hat im synapsennahen Anteil keine Markscheide und formt die präsynaptische Endigung (➔ Abb. 1.1c). In dieser Endigung sind elektronenmikroskopisch Bläschen zu erkennen, die die für die Signalübertragung wesentlichen Moleküle (Transmitter, ➔ Kap. 2.4.2) enthalten.

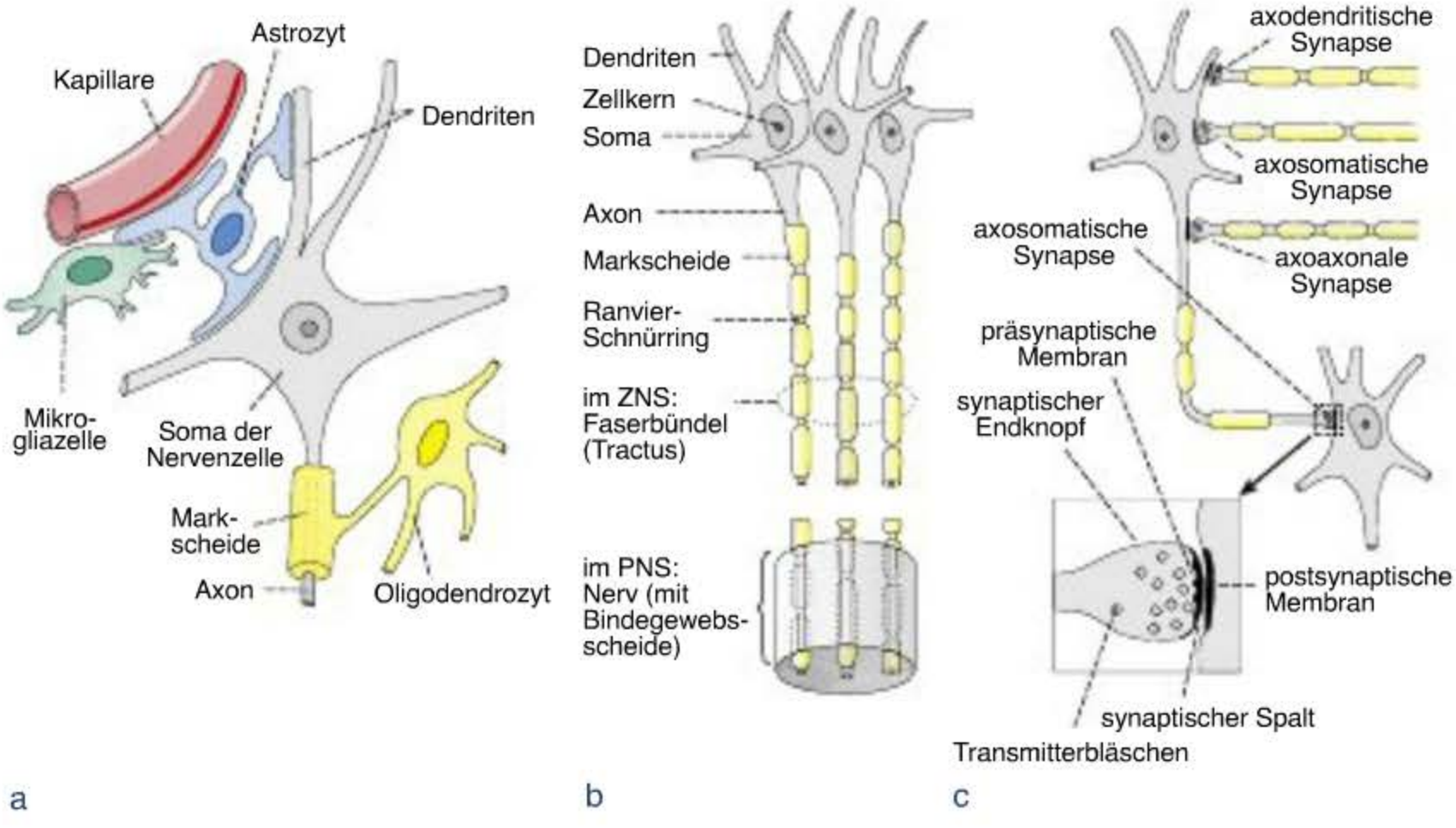


Abb. 1.1 Zelluläre Strukturen des Nervensystems [1.1]. ZNS = Zentralnervensystem, PNS = peripheres Nervensystem.
a Nervenzelle und umgebende Gliazellen (Astrozyt, Oligodendrozyt, Mikrogliazelle) im ZNS bei etwa mikroskopischer Vergrößerung.
b Nervenzellen mit axonalen Fortsätzen, die sich im ZNS zu Faserbündeln (Tractus) und im PNS zu Nerven zusammenfügen.
c Bestandteile einer synaptischen Verbindung sowie typische Lokalisationen von Synapsen an einem Neuron.

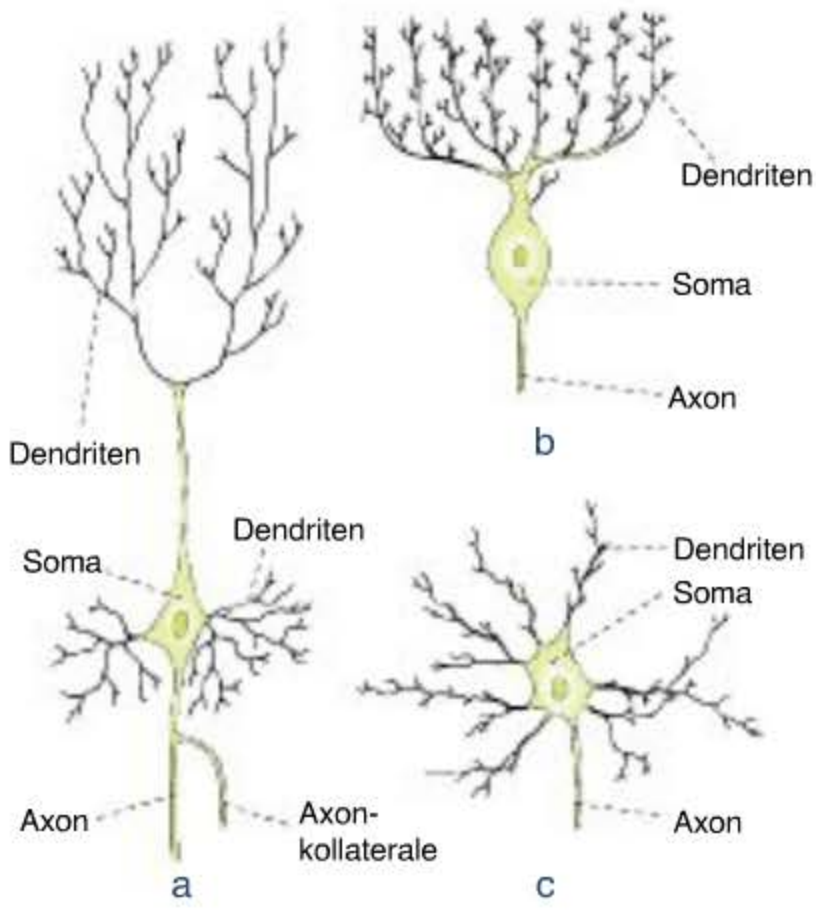


Abb. 1.2 Dendriten und Axone von Neuronen des ZNS in charakteristischer Anordnung [1.1].
a Großhirnrinde.
b Kleinhirnrinde.
c Rückenmark.

Synaptischer Spalt Zwischen der synaptischen Endigung und der Membran des nachgeschalteten Neurons befindet sich ein ca. 20 nm breiter, extrazellulärer Spalt. Dieser synaptische Spalt wird auf der Seite des ankommenden Neurons durch eine präsynaptische Membran und auf der Seite des folgenden Neurons durch eine postsynaptische Membran begrenzt. Beide Membranabschnitte erscheinen im elektronenmikroskopischen Bild dicker als die übrigen Membrananteile.

Neuromuskuläre Endplatten Ähnlich wie die neuroneuronalen Synapsen sind die Kontaktstellen zwischen Axonen und Skelettmuskelfasern aufgebaut. Da sie eine große Ausdehnung haben, werden sie als neuromuskuläre Endplatten bezeichnet (➤ Kap. 4.2.2).

Gliazellen

Die neuronalen Strukturen sind im zentralen und peripheren Nervensystem von Gliazellen umhüllt. Nach morphologischen und funktionellen Gesichtspunkten lassen sich im ZNS drei Haupttypen unterscheiden (➤ Abb. 1.1a, ➤ Tab. 1.1). Dabei gehören Astrozyten und Oligodendrozyten zu den Makrogliazellen und werden gegen die Mikrogliazellen abgegrenzt.

Tab. 1.1 Gliazellen, Charakteristika ihres Aufbaus und ihrer Funktion.

Zelle	Zellkörper	Fortsätze	Funktion
Astrozyt	polygonal geformt	radiär vom Soma ausgehend, unterschiedlich lang	Kontrolle des extrazellulären Mikromilieus, Stoffaustausch, Narbenbildung (➤ Kap. 2.6.1 und ➤ Kap. 2.7)
Oligodendrozyt	rund bis polygonal	dünn, in verschiedene Richtungen verlaufend	bildet die Markscheiden; die Oligodendrozyten des PNS sind die Schwann-Zellen
Mikrogliazelle	klein, länglich	büschelförmig, dünn	proliferiert bei ZNS-Schädigung, phagozytiert zugrunde gehendes Material; hat bei Immunreaktionen eine Bedeutung

1.2 Wechselwirkung mit der Umwelt

Jeder Organismus muss mit der Umwelt in Wechselwirkung treten. Dabei wirkt die Umwelt auf den Organismus und wird mithilfe des sensorischen Systems im Organismus abgebildet. Umgekehrt führt der Organismus in der Umwelt mithilfe des motorischen Systems Handlungen durch und wirkt so auf die Umwelt ein (➤ Abb. 1.3). Die wesentliche Information fließt, vom Organismus aus gesehen, im sensorischen System **zentripetal** (zum Zentrum hin) und im motorischen System **zentrifugal** (vom Zentrum weg). Sensorisches und motorisches System erbringen ihre Leistung mithilfe von Nervenzellen.

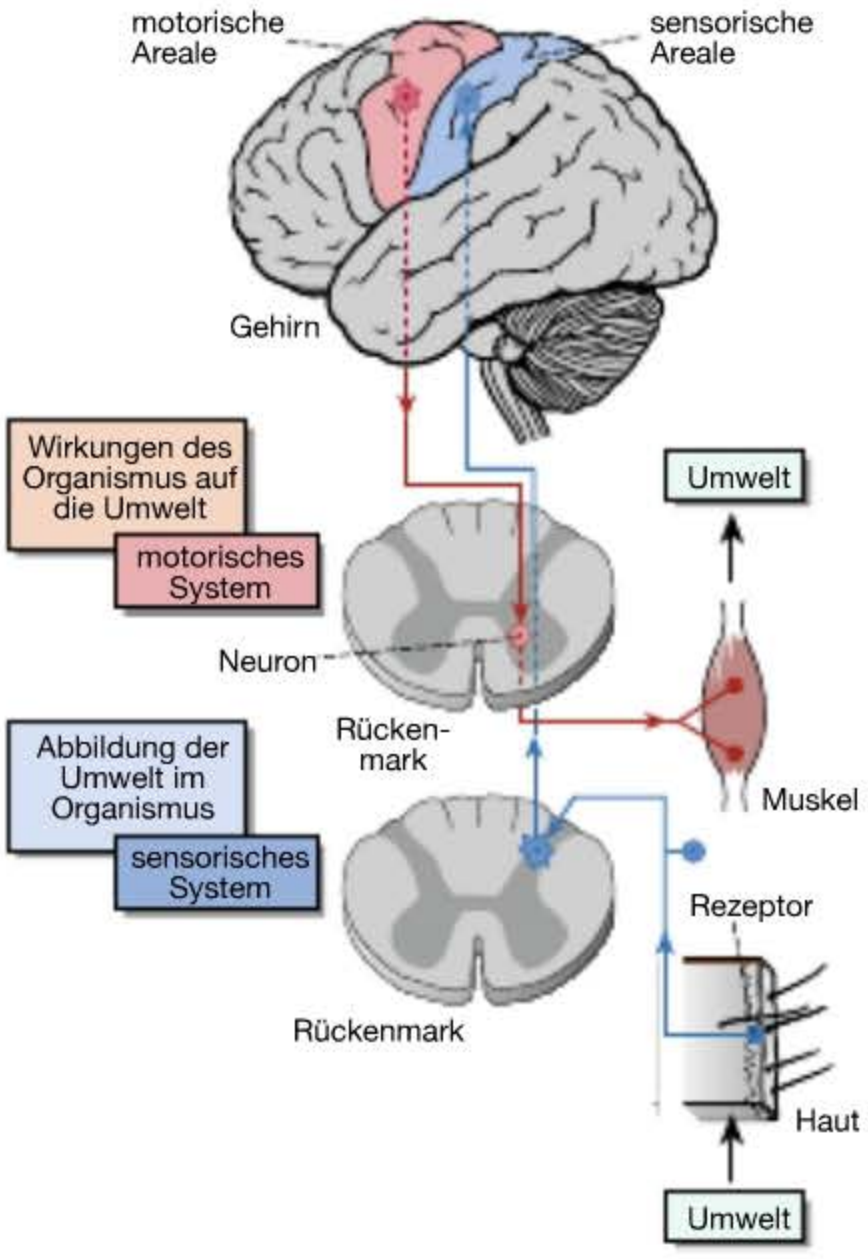


Abb. 1.3 Sensorisches und motorisches System, Schema des prinzipiellen Aufbaus [1.2].

MERKE

Das Nervensystem hat die zentrale Aufgabe, Informationen aufzunehmen, weiterzuleiten und zu verarbeiten. Deshalb ist das Nervensystem aus Strukturen aufgebaut, die der Signalerzeugung, -weiterleitung, -speicherung und -verarbeitung dienen.

Sensorisches System Das sensorische System („**Merksystem**“) beginnt funktionell betrachtet an einer speziell ausgebildeten Struktur einer peripheren Nervenzelle (➤ Abb. 1.3). Diese Struktur ist in der Lage, auf Umwelteinflüsse abgestuft zu reagieren.

MERKE

Umweltsensoren, die durch Aufnahme von äußeren Einflüssen eine Verbindung zur Außenwelt herstellen, werden als **Rezeptoren** bezeichnet.

Die Reaktionen der Rezeptoren werden mithilfe von elektrischen Signalen über die angeschlossenen Nervenfasern, deren Somata in einem Ganglion lokalisiert sind, in das ZNS geleitet. Dort werden die Signale mehrfach auf andere Neurone übertragen und in die Hirnrinde projiziert. Auf diese Weise ist eine bewusste Empfindung und Wahrnehmung der Umwelt möglich.

Motorisches System Im motorischen System („**Wirksystem**“) nimmt die Information den umgekehrten Weg (➤ Abb. 1.3). Hier startet die neuronale Aktivität im Gehirn unter Einbeziehung der Großhirnrinde, steigt über mehrere Neurone (meist) in das Rückenmark ab und gelangt mit einem peripheren Nerv direkt zu den Fasern der Skelettmuskulatur. Durch Aktivierung der Muskulatur führt der Organismus Handlungen durch und wirkt so auf die Umwelt ein.

ZUSAMMENFASSUNG

Aufbau des Nervensystems

Das Nervensystem lässt sich grob in ein zentrales Nervensystem (ZNS) und ein peripheres Nervensystem (PNS) unterteilen. Im Nervensystem lassen sich Nervenzellen (Neurone) und Gliazellen unterscheiden. Neurone bilden zahlreiche Fortsätze, sog. Axone und Dendriten. Axone leiten elektrische Aktivität an andere Neurone oder an Muskelzellen weiter.

Axone bilden mit anderen Nervenzellen zahlreiche Kontakte, sog. Synapsen, die interzellulären Informationsaustausch ermöglichen. Zur Informationsübertragung an Synapsen dienen Transmittermoleküle, die aus den sog. präsynaptischen Endigungen ausgeschüttet werden.

Neuronale Strukturen sind von Gliazellen umhüllt, bei denen drei Haupttypen unterschieden werden: Astrozyten, Oligodendrozyten (PNS: Schwann-Zellen) und Mikrogliazellen (s. a. ➢ Kap. 2.6).

Wechselwirkung mit der Umwelt

Über das sensorische System werden mithilfe von Rezeptoren periphere Reize aufgenommen und an das ZNS übermittelt, wo eine bewusste Empfindung und Wahrnehmung der Umwelt erzeugt wird. Im motorischen System wird neuronale Aktivität zu den Fasern der Skelettmuskulatur geleitet, was diese zur Kontraktion veranlasst.

Fragen

1 Welche morphologischen Strukturen beschreiben eine Nervenzelle?
Denken Sie bei der Beantwortung an:
- Nervenzellkörper (Soma) mit Zellkern und Perikaryon,
- Fortsätze, die sich morphologisch und funktionell in Axone und Dendriten unterteilen lassen,
  – Synapsen, die neuroneuronale und neuromuskuläre Verbindungen herstellen.

2 Welche Funktionsziele verfolgt der Organismus in Bezug auf die Umwelt?
Denken Sie bei der Beantwortung an:
- Sensorisches System:
  – Umweltsensoren (Rezeptoren) zur Aufnahme äußerer Einflüsse,
  – Weiterleitung der bioelektrischen Aktivität bis zur Hirnrinde und Verarbeitung zu Empfindungen und Wahrnehmungen.
- Motorisches System:
  – Informationsfluss beginnt im Gehirn,
  – unter Einbeziehung mehrerer Nervenzellen werden die Skelettmuskeln aktiviert und so u. a. Handlungen in der Umwelt ausgeführt.

KAPITEL

2 Allgemeine Neurophysiologie

2.1 Ruhemembranpotenzial 5
2.1.1 Nervenzellmembran und Elektrolyte 6
2.1.2 Treibende Kräfte des Ruhemembranpotenzials 6
2.1.3 Änderungen des Ruhemembranpotenzials ... 11

2.2 Aktionspotenzial 13
2.2.1 Spannungsabhängige Ionenkanäle 14
2.2.2 Ablauf des Aktionspotenzials 15
2.2.3 Charakteristika des Aktionspotenzials 16
2.2.4 Reiz und Erregungsauslösung 19

2.3 Erregungsleitung 23
2.3.1 Typen der Erregungsleitung 23
2.3.2 Extrazelluläre Potenziale 25
2.3.3 Leitungsgeschwindigkeit von Nervenfasern ... 26
2.3.4 Stofftransport in Nervenfasern (intraaxonaler Transport) 27

2.4 Erregungsübertragung 28
2.4.1 Formen der Erregungsübertragung 28
2.4.2 Transmitter und Transmitter-Rezeptor-Komplex 29
2.4.3 Postsynaptische Potenziale 30
2.4.4 Aspekte der Erregungsübertragung 33

2.5 Erregungsausbreitung im Neuronenverband 36
2.5.1 Prinzipien der Erregungsausbreitung 37
2.5.2 Erregungsspeicherung im Neuronenverband .. 39

2.6 Physiologie der Gliazellen 40
2.6.1 Beeinflussung des Mikromilieus 40
2.6.2 Funktionen bei der synaptischen Übertragung 42

2.7 Blut-Hirn-Schranke, Liquor cerebrospinalis 43
2.7.1 Blut-Hirn-Schranke 43
2.7.2 Blut-Liquor-Schranke und Liquor cerebrospinalis 44

2.8 Hirndurchblutung 44
2.8.1 Werte in Ruhe und bei Aktivierung 45
2.8.2 Regulation 45

Zur Orientierung

Die zentrale Aufgabe des Nervensystems besteht darin, Informationen aufzunehmen, weiterzuleiten, zu verarbeiten und (wieder) abzugeben. Zur Erfüllung dieser Aufgabe werden im Wesentlichen elektrische Signale benutzt. Folgende Grundmechanismen können beobachtet werden:

- Entwicklung von Bioelektrizität an den Membranen einzelner Neurone (Ruhemembranpotenzial),
- Änderungen der bioelektrischen Aktivität zur Verschlüsselung von Informationen (Aktionspotenziale),
- Weiterleitung der Aktivitätsänderungen (Erregungsleitung),
- Übertragung der Bioelektrizität auf andere Neurone (Erregungsübertragung und -ausbreitung im Neuronenverband),
- Einstellung des neuronalen Mikromilieus als Voraussetzung für die Entstehung bioelektrischer Signale (Physiologie der Gliazellen).

2.1 Ruhemembranpotenzial

D. Swandulla, E.-J. Speckmann

Kasuistik

Seit frühester Kindheit leidet Ute an einer schweren Nierenkrankheit. Da ihre Nieren seit einiger Zeit gar nicht mehr funktionieren, ist sie auf die Hämodialyse (künstliche Niere) angewiesen. Unter dieser Behandlung geht es ihr eigentlich recht gut. Während eines nachmittäglichen Spaziergangs kommt Ute an einem Obststand vorbei. Sie kauft ein paar Bananen und beginnt noch auf dem Spaziergang mit dem Verzehr. Dabei hat sie vergessen, dass sie sich damit viele Kaliumionen zuführt, die ihre Nieren nicht ausscheiden können. Die dadurch ausgelöste Depolarisation von Nerven- und Muskelzellen macht sich nach kurzer Zeit in Parästhesien und Schwäche in den Beinen bemerkbar. Erst dann erinnert sich Ute an

ihre Diätvorschriften und begibt sich umgehend ins Krankenhaus, wo sie eine Dialysebehandlung erhält. ❚❚

Zur Orientierung

Über der Membran einer Nervenzelle – wie über fast allen anderen Zellmembranen des Organismus – besteht ein elektrisches Potenzial. Dieses Membranpotenzial oder Ruhemembranpotenzial entsteht nach den Regeln der allgemeinen Elektrizitätslehre durch einen Ionenstrom. Das Membranpotenzial bildet die Grundlage für eine bioelektrische Aktivität, die zur Codierung und Weiterleitung von Informationen dient.

2.1.1 Nervenzellmembran und Elektrolyte

Struktur der Nervenzellmembran

Die Nervenzellen besitzen eine **Membran**, die das Zellinnere vom Extrazellulärraum abgrenzt. Sie besteht aus Lipiden, die in einer Doppelschicht angeordnet sind, und ist ca. 8 nm dick (➤ Abb. 2.1). Große Eiweißmoleküle (Proteine) „schwimmen" in der Doppellipidschicht (**„fluid membrane"-Konzept**). Dabei lagern sich die Proteine von der intra- oder extrazellulären Seite in die Membran ein oder durchsetzen sie (vgl. ➤ Abb. 2.10 und ➤ Abb. 2.24). Die extrazelluläre Oberfläche der Membran ist von einer Glykokalix überzogen.

Elektrolyte im Intra- und Extrazellulärraum

Im intra- und extrazellulären Raum befinden sich neben anderen Bestandteilen in Wasser gelöste Salze. Natriumchlorid (Kochsalz, NaCl) und Kaliumchlorid (KCl) sind von großer Bedeutung für die Funktion von Nerven- und Muskelzellen. In wässriger Lösung sind diese Salze in ihre Bestandteile Natrium, Kalium und Chlorid zerfallen. Die bei dieser Dissoziation entstandenen Teilchen sind geladen und können in einem elektrischen Feld wandern. Sie werden als (Natrium-, Kalium- und Chlorid-)**Ionen** bezeichnet:

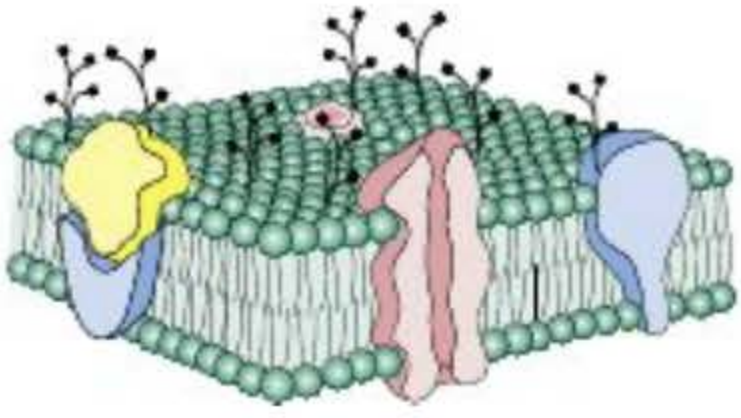


Abb. 2.1 Aufbau der Zellmembran (Schema) aus Membranlipiden, die mosaikförmig zu einer Doppelschicht zusammengefügt sind. Membranlipide bestehen jeweils aus polaren Kopfgruppen (Kugeln) und Fettsäureketten (Fäden). In der Doppelschicht „schwimmen" Proteine (dargestellt als angeschnittene Körper) und Zuckerreste (schwarz) sind extrazellulär angelagert.

- Natrium- und Kaliumionen haben eine positive Ladung (Na^+, K^+). Deshalb werden sie durch den negativen Pol eines elektrischen Felds (Kathode) angezogen und dementsprechend als **Kationen** bezeichnet.
- Chloridionen sind negativ geladen (Cl^-) und heißen **Anionen**, da sie zum positiven Pol eines elektrischen Felds (Anode) wandern. Neben den Chloridionen kommen besonders im Intrazellulärraum auch große, nur schwer bewegliche Anionen, die Proteine, vor.

2.1.2 Treibende Kräfte des Ruhemembranpotenzials

Anhand der ➤ Abb. 2.2 werden die einzelnen Teilprozesse besprochen, die eng miteinander verzahnt zur Entstehung der elektrischen Aktivität an Nervenzellen führen und ihre Aufrechterhaltung gewährleisten.

Natrium-Kalium-Pumpe

Im thermodynamischen Gleichgewicht wären Na^+ und K^+ gleichmäßig zwischen intra- und extrazellulärem Raum verteilt (➤ Abb. 2.2a). In der Membran der Nervenzelle befindet sich jedoch ein Transportsystem (Na^+-K^+-Pumpe), das Na^+ aus der Zelle heraus- und gleichzeitig K^+ in die Zelle hineinbringt (➤ Abb. 2.2b). Intrazellulär steigt dadurch die K^+-Konzentration, während die Na^+-Konzentration abfällt. Für den Extrazellulärraum gelten die umgekehrten Verhältnisse.

MERKE

Na^+ und K^+ werden jeweils vom Ort der niedrigeren zum Ort der höheren Konzentration transportiert.

Energiebereitstellung für die Na^+-K^+-Pumpe Der „bergauf" gerichtete Kationenaustausch, der bildlich als Na^+-K^+-Pumpe bezeichnet wird, setzt die Bereitstellung von Energie aus dem Zellstoffwechsel voraus. Dabei werden zunächst Substrate geliefert, z. B. in Form von Glucose und Sauerstoff (➤ Abb. 2.3). Diese Substrate werden im Zellinneren umgewandelt und die gewonnene Energie durch die Synthese von Adenosintriphosphat (ATP) aus Adenosindiphosphat (ADP) und Phosphat (P) zellständig gespeichert. Im ATP-Molekül liegt die Energieform vor, die für die Aktivitäten der Zellen unmittelbar genutzt werden kann. Wird ATP in seine Ausgangsbestandteile ADP und P gespalten, so wird die gespeicherte Energie wieder freigegeben und kann für eine Umstrukturierung des großen Pumpenmoleküls in der Nervenzellmembran verwendet werden. Gekoppelt an diese Konformationsänderungen wird K^+ in die Zelle hinein- und Na^+ aus der Zelle herausbefördert, und zwar in einer Stöchiometrie von 2 K^+/ 3 Na^+/1 ATP. Die Aktivität der Na^+-K^+-Pumpe wird von der Konzentration der Ionen an beiden Seiten der Membran bestimmt: Je mehr Na^+ im Intrazellulärraum und je mehr K^+ im Extrazellulärraum ist, desto intensiver ist der Ionenaustausch.

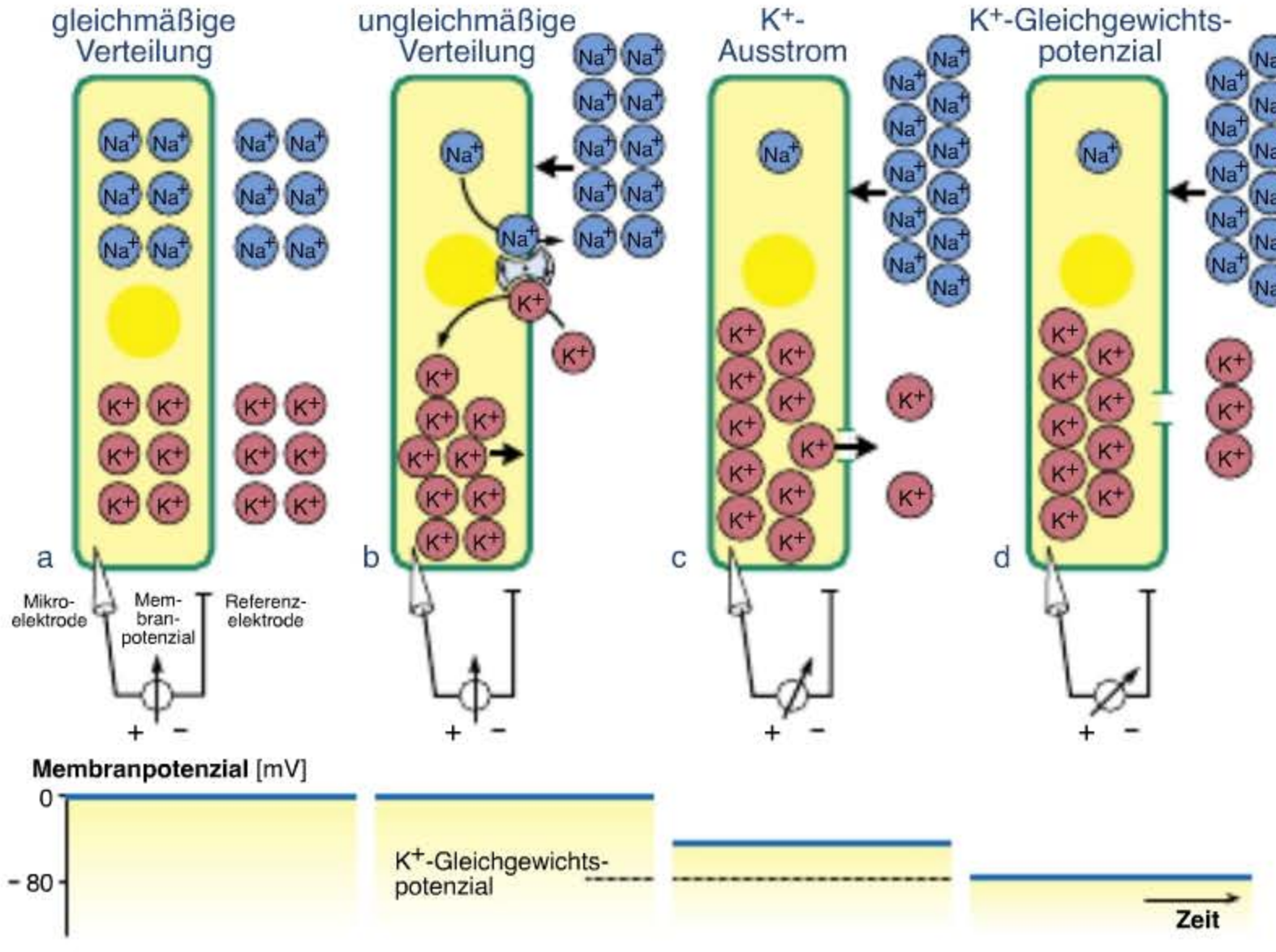


Abb. 2.2 Entstehung des Ruhemembranpotenzials an einer Nervenzelle. Der Gesamtvorgang wurde in Teilprozesse zerlegt. Zur Registrierung des Membranpotenzials sind eine intrazelluläre Mikroelektrode und eine extrazelluläre Referenzelektrode mit einem Messinstrument verbunden. Im unteren Bildteil wird das in den oberen Bildteilen gemessene Membranpotenzial angezeigt [1.1].
a Na^+ und K^+ sind gleichmäßig im Intra- und Extrazellulärraum verteilt.
b Die Na^+-K^+-Pumpe (Kreissymbol) transportiert K^+ in die Zelle hinein und Na^+ hinaus. Dadurch entsteht eine ungleichmäßige Ionenverteilung, d. h. ein Ionenkonzentrationsgradient. Dieser Gradient bewirkt eine treibende Kraft (dicke Pfeile), die vom Ort der höheren Konzentration zum Ort der niedrigeren Konzentration gerichtet ist. Die meist vorhandene Elektrogenität der Na^+-K^+-Pumpe ist hier nicht berücksichtigt.
c Da die Zellmembran unter Ruhebedingungen für K^+ durchlässig ist (dagegen praktisch nicht für Na^+), folgen die Kaliumionen der treibenden Kraft des Konzentrationsgradienten und strömen aus der Zelle aus. Dadurch entsteht extrazellulär ein positives und intrazellulär ein negatives elektrisches Feld.
d Die elektrischen Felder bilden eine zweite treibende Kraft, die die Kaliumionen wieder in die Zelle „zurücktreiben". Schließlich entsteht ein Gleichgewicht, das sich als K^+-Gleichgewichtspotenzial messen lässt.

Weil die Na^+-K^+-Pumpe durch Na^+ und K^+ aktiviert und dabei ATP in ADP und P gespalten wird, wird sie auch als Na^+-K^+-ATPase bezeichnet.

Elektrogenität der Na^+-K^+-Pumpe Die aktiven Ionentransportprozesse können ebenfalls direkt zum Ruhemembranpotenzial beitragen. Dabei ist ein aktiver K^+- und Na^+-Transport durch die Zellmembran **elektroneutral**, wenn Kationen äquivalent ausgetauscht werden: Es wird keine Ladung verschoben, und es entsteht kein Potenzial. Die meisten Na^+-K^+-Pumpen erzeugen jedoch ein Potenzial, sind also **elektrogen**. Sie entfalten ihren Effekt dadurch, dass sie z. B. 3 Na^+-Ionen aus der Zelle heraus- und 2 K^+-Ionen in die Zelle hineinbefördern und somit das Membranpotenzial erhöhen, d. h. zur negativen Seite verschieben.

Insgesamt führt die Tätigkeit der Na^+-K^+-Pumpe dazu, dass die ursprünglich gleichmäßig verteilten Ionen jetzt ungleichmäßig verteilt sind und diese Verteilung auch aufrechterhalten wird (➤ Abb. 2.2b).

Ionenkonzentrationsgradienten als erste treibende Kraft

Entstehung des Gradienten Durch die Wirkung der Ionenpumpe befinden sich in der Zelle schließlich sehr viele K^+- und wesentlich weniger Na^+-Ionen (und extrazellulär umgekehrt). Das bedeutet, dass sich über der Membran ein **Konzentrationsgradient** für Na^+ und K^+ ausgebildet hat. Die intrazelluläre K^+-Konzentration ist etwa 30-mal höher als die extrazelluläre und die extrazelluläre Konzentration von Na^+ 10–30-mal höher als die intrazelluläre (➤ Tab. 2.1).

Auch für Cl^- bildet sich durch die Wirkung eines aktiven, energieverbrauchenden Transports ein Konzentrationsgradient über der Membran aus. So ist die extrazelluläre Cl^--Konzentration ca. 30-mal höher als die intrazelluläre (➤ Tab. 2.1).

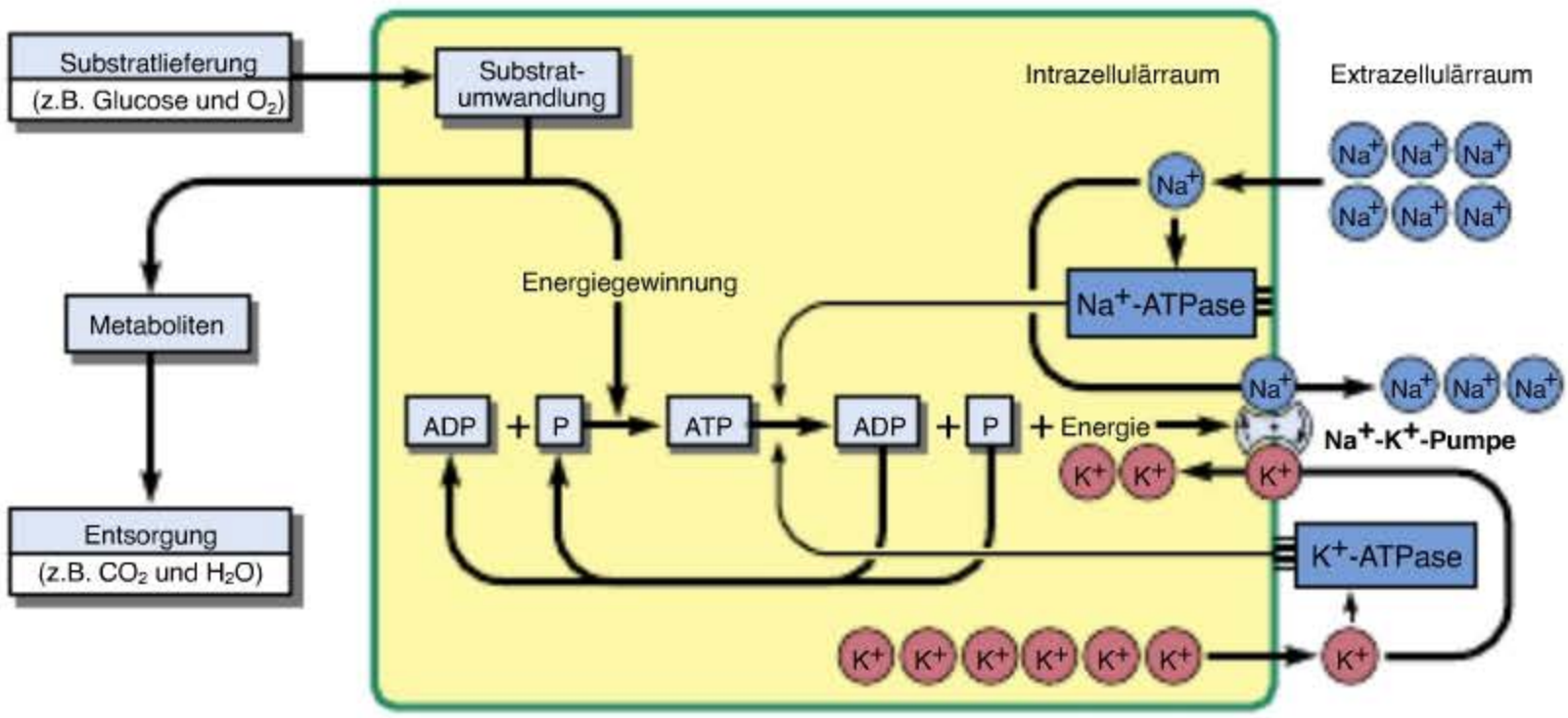


Abb. 2.3 Die zum Betrieb der Ionenpumpe notwendige Energie wird durch den Zellstoffwechsel bereitgestellt. Die angelieferten Substrate werden unter Energiegewinnung umgewandelt und die Metaboliten wieder abtransportiert. Die gewonnene Energie wird durch Synthese von ADP und P zu ATP im Zellinneren gespeichert. Die im umgekehrten Weg aus ATP wieder freigesetzte Energie wird für den Ionentransport verwendet, wobei die Konzentration von Na^+ und K^+ an beiden Seiten der Membran die Aktivität der Na^+-K^+-Pumpe bestimmt [2.1].

Tab. 2.1 Ionenkonzentrationen von K^+, Na^+ und Cl^- im Intra- und Extrazellulärraum von erregbaren Zellen (Nervenzellen, Skelett- und Herzmuskelfasern) bei Warmblütern. Die Werte schwanken stark je nach Untersuchungsverfahren und untersuchtem Gewebe.

intrazellulär	extrazellulär
K^+ (mmol/l) 120–150	4–5
Na^+ (mmol/l) 5–15	140–150
Cl^- (mmol/l) 4–5	120–150

MERKE

Aus den Konzentrationsgradienten für die Ionen resultiert eine erste treibende, d. h. auf eine Bewegung hinzielende Kraft (dicke Pfeile in ➢ Abb. 2.2). Sie ist vom Ort der höheren Konzentration zum Ort der niedrigeren Konzentration gerichtet, d. h., sie treibt K^+ aus der Zelle heraus und Na^+ umgekehrt in die Zelle hinein (➢ Abb. 2.4 oben).

Ionenkanäle in der Membran Die treibenden Kräfte, die durch die Konzentrationsgradienten entstehen, können nur dann zu Ionenbewegungen führen, wenn die Membran für Ionen durchlässig ist. Im Modell der ➢ Abb. 2.2 stellt die Nervenzellmembran für Na^+ ein Diffusionshindernis dar, besitzt aber für K^+ eine relativ große Durchlässigkeit. Diese **Permeabilität** wird durch Eiweißkörper ermöglicht, die die Membran durchsetzen (➢ Abb. 2.1) und porenförmige **Ionenkanäle** bilden (➢ Abb. 2.10 und ➢ Abb. 2.24).

Die Ionenkanäle zeichnen sich besonders durch 2 Eigenschaften aus:

- Ionenselektivität (➢ Abb. 2.5): Die Kanäle lassen nur bestimmte Ionen passieren, was einerseits auf der Größe der hydratisierten Ionen im Verhältnis zum Kanaldurchmesser beruht, während andererseits „Energiehürden" in den Kanälen eine Rolle spielen, die sich u. a. aus der Bindungsaffinität des hindurchtretenden Ions im Kanal ergeben.
- Wechsel der Konformation (➢ Abb. 2.10b): Ionenkanäle nehmen unterschiedliche Konformationszustände an. Dadurch ist es möglich, dass sie für die betreffenden Ionen durchlässig (offen, aktiviert) oder undurchlässig (geschlossen, inaktiviert) sind.

Registrierung von Ionenströmen durch Membrankanäle Ionenströme durch Membrankanäle werden mit der sog. Spannungsklemme (Voltage-Clamp; ➢ Abb. 2.6) registriert. Dabei wird über einer Membran, die Ionenkanäle enthält, ein Potenzial eingestellt und konstant gehalten. Um dieses Potenzial auf einen konstanten Wert „klemmen" zu können, muss jeder Ionenstrom, der durch Membrankanäle fließt, durch einen Gegenstrom kompensiert werden. Der zur Kompensation zugeführte Strom entspricht damit dem Ionenstrom durch die Membrankanäle bei dem eingestellten Potenzial. Er kann registriert und aufgezeichnet werden (➢ Abb. 2.12 und ➢ Abb. 2.27).

Möchte man die Ströme durch einzelne Kanäle erfassen, so wird mit einer Kapillare ein mikroskopisch kleiner **Membranfleck (Patch)** angesaugt, in dem sich ein Kanal befindet bzw. der nur wenige Kanäle enthält. Mithilfe einer Modifikation der Voltage-Clamp-Methode kann das Potenzial über dem Membranfleck eingestellt und der Stromfluss durch Einzelkanäle aufgezeichnet werden (➢ Abb. 2.6). Bei einer solchen **„Patch-Clamp"**-Registrierung zeigt sich, dass die meisten Membrankanäle, abhängig vom jeweiligen Kanaltyp und Aktivierungszustand des Kanals, bei konstantem Potenzial schnell zwischen dem geöffneten und geschlossenen Zustand wechseln.

Kaliumauswärtsstrom und Membranpotenzial Die Zellmembran ist unter Ruhebedingungen praktisch nicht für Na^+, wohl aber für K^+ durchlässig. Die Permeabilität für K^+ ist durch ein – vom funktionellen Standpunkt aus gesehen – erstes

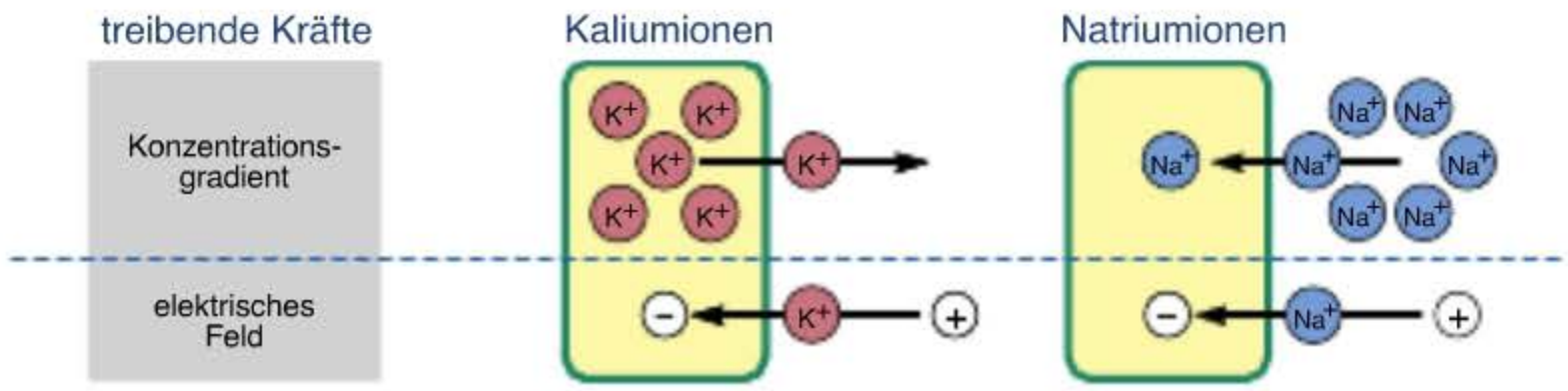


Abb. 2.4 Treibende Kräfte des Ruhemembranpotenzials, die für den Strom von K^+ und Na^+ durch die Nervenzellmembran verantwortlich sind [1.1].

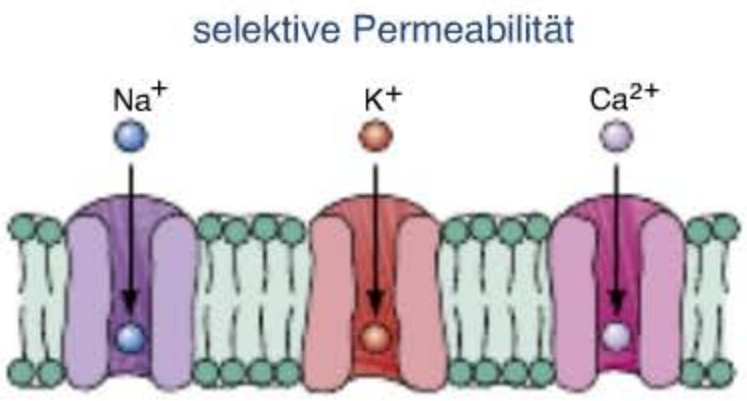


Abb. 2.5 Ionenselektivität von Ionenkanälen in Nervenzellmembranen. Tunneleiweißmoleküle (Längsschnitte) durchsetzen die Doppellipidschicht der Membran. Die selektive Permeabilität der Kanäle für verschiedene Ionensorten ergibt sich zum Teil aus der Größe der hydratisierten Ionen im Verhältnis zum Kanaldurchmesser. Außerdem wird der Durchtritt von Ionen durch Konformationsänderungen ermöglicht oder verhindert (➤ Abb. 2.10b).

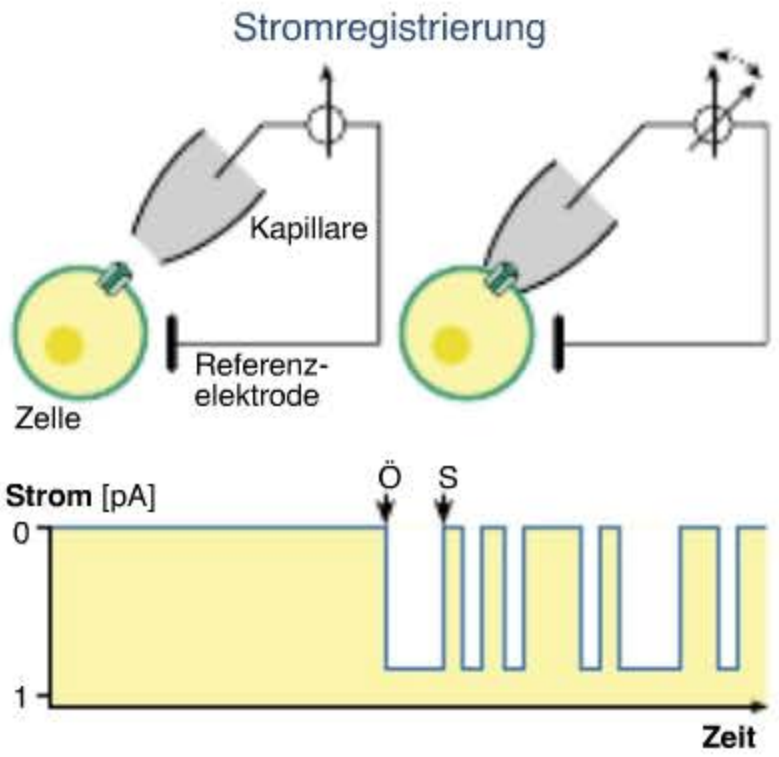


Abb. 2.6 Registrierung von Ionenströmen durch Membrankanäle mit der Patch-Clamp-Technik. Eine fein ausgezogene Kapillare und eine großflächige Referenzelektrode sind mit einem Gerät zur Konstanthaltung des Membranpotenzials (Voltage-Clamp-Verstärker) und Registrierung des zur Spannungsklemme notwendigen Stroms verbunden. Zunächst befinden sich beide Elektroden weit von der Zelle entfernt im Extrazellulärraum. Es wird kein Strom registriert (unterer Bildteil links). Wird ein Membranfleck, in dem sich ein Kanal befindet, mit der Elektrode angesaugt, werden pulsförmige Ströme erfasst (unterer Bildteil rechts). Ö = Öffnung, S = Schließung des Kanals [2.2].

System von Ionenkanälen gegeben. Diese Kanäle sind überwiegend offen, ohne dass sie durch eine Potenzialverminderung an der Membran (s. a. ➤ Kap. 2.2.2) oder durch die Wirkung eines Transmitters (➤ Kap. 2.4.2) aktiviert wurden. Daher werden diese Ionenkanäle als **Kaliumleckkanäle** bezeichnet. So diffundiert zunächst nur K^+ durch die Membran. Aufgrund des Konzentrationsgradienten strömt mehr K^+ durch die offenen Kanäle aus der Zelle heraus als in die Zelle hinein, sodass sich ein **Nettoauswärtsstrom** von K^+ ergibt (➤ Abb. 2.2c). Dabei verbleibt der größte Teil der zugehörigen Anionen, insbesondere die großen Eiweißanionen, in der Zelle (➤ Abb. 2.8). Dadurch bekommen im Intrazellulärraum die Anionen und im Extrazellulärraum die Kationen das Übergewicht. Mit anhaltendem Ausstrom von K^+ baut sich über der Nervenzellmembran ein elektrisches Feld auf, mit dem negativen Pol im Zellinneren und dem positiven Pol außerhalb der Zelle. Die Potenzialdifferenz, die über der Zellmembran entsteht, wird als **Ruhemembranpotenzial** bezeichnet.

Messung des Membranpotenzials

Die Höhe des Membranpotenzials kann an einzelnen Neuronen mit Mikroelektroden (Glasröhrchen mit einem Spitzendurchmesser von 0,1–1 µm) gemessen werden (➤ Abb. 2.7). Zum einen ist es mit einer solchen Spitze möglich, die Membran einer Nervenzelle zu penetrieren, ohne dabei die Zelle in ihrer Aktivität zu stören. Zum anderen kann das Innere der Kapillare mit einer Elektrolytlösung gefüllt und damit eine elektrisch leitende Verbindung zum Intrazellulärraum hergestellt werden. Zur Erfassung des Membranpotenzials wird eine Mikroelektrode in den Intrazellulärraum eingeführt und eine weitere, meist größere Elektrode im Extrazellulärraum angebracht (Referenzelektrode). Verbindet man nun die intra- und die extrazelluläre Elektrode mit einem Gerät zur Messung der elektrischen Spannung, so wird direkt das Membranpotenzial angezeigt.

Das intrazelluläre Potenzial kann nicht nur mithilfe einer „scharfen Mikroelektrode" registriert, sondern auch unter Verwendung der **Patch-Clamp-Technik**, wie in ➤ Abb. 2.6 dargestellt, gemessen werden. Dazu wird ein Membranfleck („Patch") mit einer speziellen Elektrode eröffnet, um so einen elektrischen Zugang zum Zellinneren zu erhalten (sog. **Whole-Cell-Configuration** der Patch-Clamp-Technik).

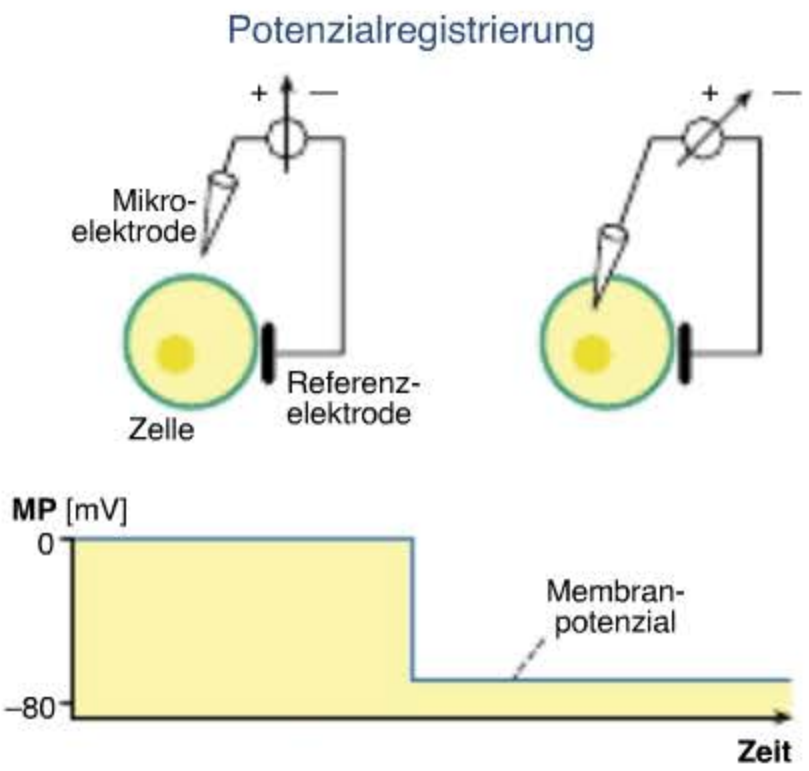


Abb. 2.7 Registrierung des Membranpotenzials mit der Mikroelektrodentechnik. Wenn die Mikroelektrode im Intrazellulärraum liegt (rechter Bildteil), lässt sich das Membranpotenzial (MP) messen (unterer Bildteil rechts).

Das elektrische Feld als zweite treibende Kraft und das Kaliumgleichgewichtspotenzial

Entstehung des Feldes Das durch den K^+-Ausstrom entstehende Membranpotenzial bildet eine **zweite treibende Kraft** für die Ionenbewegung: K^+ wandert aufgrund seiner positiven Ladung in einem elektrischen Feld zum negativen Pol. Das bedeutet, dass K^+ durch die intrazelluläre Negativität, die mit dem Ausstrom dieser Ionen progredient wächst, in zunehmendem Maße angezogen wird.

MERKE

Die zweite treibende Kraft, die aus dem elektrischen Feld resultiert und K^+ in das Zellinnere hineinzieht, wirkt der ersten treibenden Kraft entgegen. Daher ist der K^+-Ausstrom begrenzt. Er sistiert, sobald beide Kräfte im Gleichgewicht stehen.

Das dabei gemessene Membranpotenzial wird als **Kaliumgleichgewichtspotenzial** bezeichnet (➤ Abb. 2.2d). In diesem Gleichgewichtszustand wandert ebenso viel K^+ in Richtung des Konzentrationsgefälles durch die Membran nach außen wie in Richtung des Potenzialgradienten umgekehrt wieder in die Zelle zurückgezogen wird. Der Nettokaliumstrom ist also gleich null.

MERKE

Das K^+-Gleichgewichtspotenzial liegt bei den meisten Warmblüterneuronen zwischen –80 und –90 mV. Der Intrazellulärraum ist dabei gegen den Extrazellulärraum negativ geladen.

Berechnung des Gleichgewichtspotenzials Das Gleichgewichtspotenzial (Äquilibriumpotenzial E) wird durch das Verhältnis der Ionenkonzentrationen im Intra- und Extrazellulärraum bestimmt. Es lässt sich – unter der Annahme, dass die Membran nur für Ionen eines Typs, z. B. für K^+, durchlässig ist – nach der **Nernst-Gleichung** berechnen:

$$E = \frac{R \times T}{z \times F} \times \ln \frac{\text{extrazelluläre Konzentration des Ions}}{\text{intrazelluläre Konzentration des Ions}}$$

Dabei ist R = allgemeine Gaskonstante (8,3 $J \times K^{-1} \times mol^{-1}$ bzw. $V \times A \times s \times K^{-1} \times mol^{-1}$), T = absolute Temperatur (K; 273 + Grad Celsius), z = Wertigkeit des Ions (negativer Wert bei Anionen), F = Faraday-Zahl (96 500 °C × mol^{-1} bzw. $A \times s \times mol^{-1}$); V = Volt, A = Ampere, s = Sekunde, K = Kelvin, J = Joule.

Fasst man die Konstanten der Gleichung zusammen und transformiert den natürlichen (ln) in den dekadischen Logarithmus ($\log x = 0{,}4343 \times \ln x$), ergibt sich im vorliegenden Fall für eine Temperatur von 37 °C:

$$E = -61\ mV \times \log \frac{\text{intrazelluläre Konzentration des Ions}}{\text{extrazelluläre Konzentration des Ions}}$$

Bei einem Verhältnis der K^+-Konzentration (mmol/l) im intra- und extrazellulären Raum von 120 : 4 (➤ Tab. 2.1) resultiert daraus für das K^+-Gleichgewichtspotenzial (E_{K^+}):

$$E_{K^+} = -61\ mV \times \log \frac{120}{4} \approx -90\ mV$$

Weitere Einflüsse auf das Ruhemembranpotenzial

Durch die Summe der Teilprozesse, die in ➤ Abb. 2.2 dargestellt sind, ist das Ruhemembranpotenzial an neuronalen Membranen charakterisiert. Obwohl das Ruhemembranpotenzial häufig weitgehend mit dem K^+-Gleichgewichtspotenzial übereinstimmt, kommen an erregbaren Zellen auch Abweichungen dieser beiden Potenziale voneinander vor.

An natürlichen Membranen ist die **Permeabilität für verschiedene Ionensorten** komplizierter als im Modell der Abb. 2.2. So sind die meisten Membranen auch für Na^+ und Cl^- durchlässig. Ein Vergleich der relativen Permeabilitäten (P) ergibt dabei

$$P_{K^+} : P_{Na^+} : P_{Cl^-} = 1 : 0{,}04 : 0{,}45$$

Berücksichtigt man nun, dass bei Na^+ beide treibenden Kräfte in das Zellinnere gerichtet sind (➤ Abb. 2.4), so reicht der Ionenstrom durch das „Na^+-Leck" bereits aus, um das Ruhemembranpotenzial vom K^+-Gleichgewichtspotenzial in positive Richtung zu verschieben. Ist die Nervenzellmembran auch für Cl^- permeabel, stellt sich eine zum K^+-Konzentrationsgradienten reziproke Konzentrationsverteilung im intra- und extrazellulären Raum ein (➤ Tab. 2.1). Das ist darauf zurückzuführen, dass die nichtpermeablen Anionen im Zellinneren den Ausstrom von K^+ und damit das Membranpotenzial bestimmen (➤ Abb. 2.8) und dass sich Cl^- dem Membranpotenzial entsprechend verteilt.

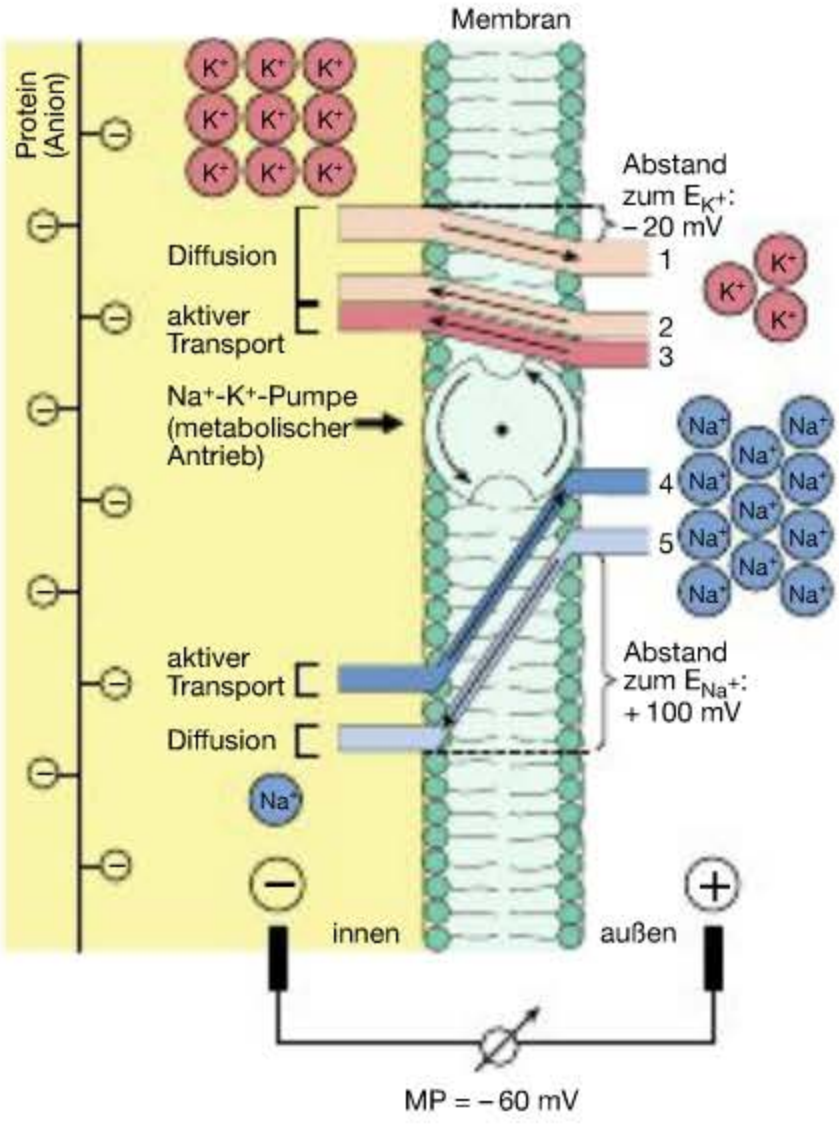


Abb. 2.8 Treibende Kräfte des Ruhemembranpotenzials. Zu unterscheiden sind einerseits der aktive Transport durch die (meist elektrogene) Na^+-K^+-Pumpe (3, 4) und andererseits die Ionenbewegung durch Diffusion als ein passiver Prozess (1, 2, 5). Die Steilheit der Ionenkanäle in der Membran gibt die Größe des elektrochemischen Gradienten, der treibenden Kraft für den Ionenstrom, an. Das Ausmaß der Ionenflüsse durch die Membran ist durch die Weite der jeweiligen Kanäle symbolisiert. 1 = Bergab-Auswärtsdiffusion von K^+ entsprechend dem Konzentrationsgradienten, 2 = Bergauf-Einwärtsdiffusion von K^+ entsprechend dem elektrischen Feld, 3 = aktiver Bergauf-Einwärtstransport von K^+, 4 = aktiver Bergauf-Auswärtstransport von Na^+, 5 = Bergab-Einwärtsdiffusion von Na^+. Die Bergauf-Auswärtsdiffusion von Na^+ ist im Vergleich zum Einstrom so gering, dass sie nicht eingezeichnet ist [2.3].

MERKE

Membranpotenziale an Nerven- und Muskelzellen entstehen durch die ungleiche Verteilung der verschiedenen Ionensorten im Intra- und Extrazellulärraum und die selektive Permeabilität der neuronalen Membran. Der Ionenstrom, der schließlich das Membranpotenzial aufbaut, wird durch die Kräfte bestimmt, die sich aus dem ionalen Konzentrationsgradienten und dem elektrischen Feld ergeben (➤ Abb. 2.8).

2.1.3 Änderungen des Ruhemembranpotenzials

Befindet sich eine Nervenzelle in Ruhe und ist sie dabei keinen äußeren Einflüssen unterworfen, stellt sich die Polarisation der Membran beim Ruhemembranpotenzial ein. Eine Verminderung des Membranpotenzials unter diesen Wert wird als **Depolarisation**, eine Erhöhung über diesen Betrag hinaus als **Hyperpolarisation** bezeichnet. In Analogie dazu wird die Membranpolarisation unter Ruhebedingungen auch **Normopolarisation** genannt.

MERKE

Depolarisation = Verminderung des Membranpotenzials unter den Wert des Ruhemembranpotenzials, d. h. Verschiebung zur positiven Seite.

Hyperpolarisation = Erhöhung des Membranpotenzials über den Wert des Ruhemembranpotenzials, d. h. Verschiebung zur negativen Seite.

Verschiebungen des Membranpotenzials können auf verschiedenen Mechanismen beruhen, unter denen Veränderungen der Konzentrationsgradienten und der Permeabilitäten der beteiligten Ionen eine besondere Rolle spielen.

Änderungen der Ionenkonzentrationsgradienten

K^+ ist intrazellulär höher konzentriert als extrazellulär. Wenn die **K^+-Konzentration** extrazellulär steigt, nimmt diese Konzentrationsdifferenz ab. Dementsprechend diffundiert dann weniger K^+ pro Zeiteinheit aus der Zelle, und das Membranpotenzial nimmt ab, d. h. wird positiver (Depolarisation).

Eine Depolarisation stellt sich im Endeffekt auch dann ein, wenn bei einer lang anhaltenden Verminderung der K^+-Konzentration im Extrazellulärraum K^+ aus dem Zellinneren „ausgewaschen" und auf diesem Wege der Konzentrationsgradient reduziert wird.

Im Vergleich zu K^+ haben Änderungen der **Na^+-Konzentration** einen geringeren Effekt auf das Ruhemembranpotenzial, weil die Membran bei diesem Potenzial für Na^+ weniger gut permeabel ist.

Klinik

Künstlicher Herzstillstand* Ein chirurgischer Eingriff am Herzen (Bypass, Herzklappenersatz, Korrektur angeborener Herzfehler) erfordert eine reversible Stilllegung des Organs. Ein solcher künstlicher Herzstillstand wird erreicht, indem die Aorta abgeklemmt wird und Lösungen mit hoher K^+-Konzentration für die Perfusion der Koronararterien und des Myokards verwendet werden (sog. **kardioplege Lösungen**). Wird zusätzlich zur Erhöhung der K^+-Konzentration die Na^+-Konzentration gesenkt und damit eine ähnliche Ionenverteilung wie im Intrazellulärraum hergestellt, spricht man in der Klinik von einer „intrazellulären" Lösung. Auch Blut kann als Vehikel für die Kardioplegie benutzt werden, indem man Kaliumionen zusetzt. Durch die hohen K^+-Konzentrationen werden Depolarisationen der Herzmuskelfasern hervorgerufen. Sie führen schließlich dazu, dass der Herzmuskel unerregbar wird (➤ Abb. 2.13a) und aufhört zu schlagen. Damit wird das Herz in einem diastolischen (schlaffen) Zustand einer sicheren Operation zugänglich.

** Dieser Abschnitt wurde unter klinischer Beratung von H. H. Scheld, Münster, erstellt.*

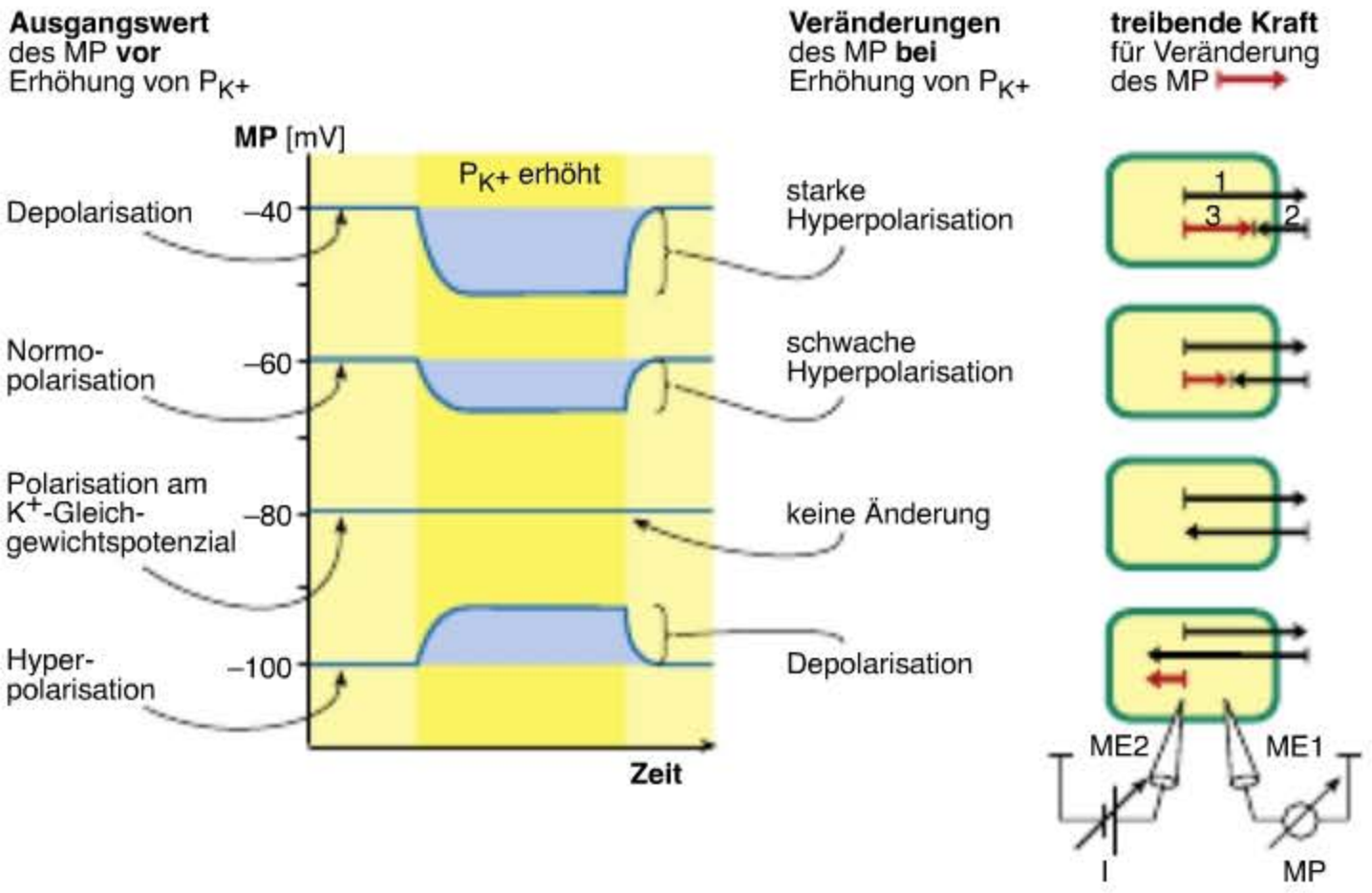


Abb. 2.9 Veränderung des Membranpotenzials einer Nervenzelle bei erhöhter K^+-Permeabilität (P_{K+}) je nach Ausgangswert des Membranpotenzials (MP). ME1 = Mikroelektrode 1 zur Messung des Membranpotenzials, ME2 = Mikroelektrode 2 zur Verschiebung des Membranpotenzials mithilfe eines Stromes. Die Pfeile des rechten Bildteils symbolisieren die Kraft durch die Konzentrationsdifferenz (1), die Kraft durch die Potenzialdifferenz (2) und die Nettokraft (3).

Änderungen der Ionenpermeabilitäten

Die Höhe des Ruhemembranpotenzials wird auch durch die Permeabilität für verschiedene Ionensorten bestimmt:

- Wird die Durchlässigkeit der Membran für Na^+ bei gegebener Konzentrationsdifferenz erhöht, strömt mehr Na^+ pro Zeiteinheit in die Zelle und führt zu einer Depolarisation.
- Eine Permeabilitätssteigerung für K^+ bewirkt bei einem Ruhemembranpotenzial von etwa –60 mV eine Hyperpolarisation der Membran, die sich bis zum K^+-Gleichgewichtspotenzial erstrecken kann.

Die durch Permeabilitätsänderungen ausgelösten Verschiebungen des Ruhemembranpotenzials hängen in ihrer Richtung und Amplitude davon ab, welchen Wert das aktuelle Membranpotenzial in Bezug zum Gleichgewichtspotenzial für das betreffende Ion hat (➤ Abb. 2.9, ➤ Tab. 2.2).

Verschiebungen des Ruhemembranpotenzials

Im Experiment befinden sich 2 Mikroelektroden in der Nervenzelle, eine zur Ableitung des Membranpotenzials (ME1), die andere (ME2), die an eine Batterie angeschlossen ist, zur Veränderung des Membranpotenzials in positive (Depolarisation) oder negative (Hyperpolarisation) Richtung. Damit sind verschiedene Ausgangswerte des Membranpotenzials (von Depolarisation bis Hyperpolarisation) einstellbar. Auf jeder Stufe des Membranpotenzials wird während des angegebenen Zeitraums die Permeabilität für K^+ selektiv erhöht. Die treibenden Kräfte, die bei den verschiedenen Ausgangswerten des Membranpotenzials wirksam werden, sind in ➤ Abb. 2.9 nach Richtung und Größe durch Pfeile symbolisiert.

001 Fall: Transepitheliales Potenzial der Nasenschleimhaut

Tab. 2.2 Veränderung des Membranpotenzials einer Nervenzelle bei erhöhter K^+-Permeabilität (P_{K+}) je nach Ausgangswert des Membranpotenzials (MP). Die Konzentrationsdifferenz zwischen Intra- und Extrazellulärraum ändert sich dabei nicht.

	MP vor Erhöhung der P_{K+}	Potenzialdifferenz im Vergleich zur Normopolarisation	Nettokraft im Vergleich zur Normopolarisation	MP bei Erhöhung der P_{K+}
1	depolarisiert (positiver als normopolarisiert)	kleiner	größer, auswärts	stark hyperpolarisiert
2	normopolarisiert	–	–	schwach hyperpolarisiert
3	polarisiert am K^+-Gleichgewichtspotenzial (negativer als normopolarisiert)	größer	kleiner, d. h. keine	keine Änderung
4	hyperpolarisiert (negativer als normopolarisiert)	deutlich größer	etwa gleich, einwärts	depolarisiert

MERKE

Das Membranpotenzial wird durch eine Steigerung der K^+-Permeabilität:

- negativer (Hyperpolarisation, letzte Spalte in ➤Tab. 2.2), wenn das Ausgangspotenzial positiver ist als das K^+-Gleichgewichtspotenzial (1 und 2 in ➤Tab. 2.2),
- positiver (Depolarisation), wenn das Ausgangspotenzial negativer ist als das K^+-Gleichgewichtspotenzial (4 in ➤Tab. 2.2), und
- dies jeweils umso mehr, je weiter sich das Ausgangspotenzial vom K^+-Gleichgewichtspotenzial entfernt.

Entsprechende Gesetzmäßigkeiten ergeben sich für Verschiebungen des Membranpotenzials, die durch selektive Änderungen der Na^+- und Cl^--Permeabilitäten ausgelöst werden.

ZUSAMMENFASSUNG

Nervenzellmembran und Elektrolyte

Nervenzellen besitzen Membranen, die aus Phospholipiden bestehen und in einer Doppelschicht angeordnet sind. Große Eiweißmoleküle (Proteine) sind in diese Lipiddoppelschicht eingelagert. Bestimmte Eiweißmoleküle durchsetzen die Membran, sodass sie Kontakt zur intra- und extrazellulären Seite besitzen.

Im Intra- und Extrazellulärraum befinden sich in Wasser gelöste Salze. Natrium-, Kalium-, Calcium- und Chloridionen sind von großer Bedeutung für die Zellfunktion. Sie sind asymmetrisch im Intra- und Extrazellulärraum verteilt. So finden sich im Intrazellulärraum, verglichen mit dem Extrazellulärraum, niedrigere Konzentrationen für Natriumionen, wohingegen Kaliumionen höher konzentriert sind. Diese asymmetrische Verteilung der Ionen wird im Wesentlichen durch die Funktion eines Transportsystems erzeugt, das Natrium aus der Zelle heraus- und gleichzeitig Kalium in die Zelle hineinbringt. Man nennt dieses Transportsystem Na^+-K^+-Pumpe. Die Na^+-K^+-Pumpe benötigt für ihre Funktion Energie aus dem Zellstoffwechsel.

Treibende Kräfte des Ruhemembranpotenzials

Der Konzentrationsgradient für das jeweilige Ion bewirkt eine erste treibende Kraft, die vom Ort der höheren Konzentration zum Ort der niedrigeren Konzentration gerichtet ist. Aufgrund dieser treibenden Kraft wird Natrium in die Zelle hinein- und umgekehrt Kalium aus der Zelle herausgetrieben. Die treibenden Kräfte können nur dann zu Ionenbewegungen führen, wenn die Membran für diese Ionen permeabel ist. Diese Permeabilität wird durch Proteine ermöglicht, die die Membran durchsetzen und porenförmige Ionenkanäle bilden.

Unter Ruhebedingungen ist die Zellmembran für Natriumionen sehr wenig permeabel, für Kaliumionen aber durchlässig. Die Kaliumkanäle, die für diese Permeabilität verantwortlich sind, sind überwiegend geöffnet („Leckkanäle"), ohne vorher durch das Membranpotenzial aktiviert worden zu sein. Der Ausstrom von Kaliumionen durch diese Kanäle in den Extrazellulärraum ist wesentlich dafür verantwortlich, dass sich über der Zellmembran ein elektrisches Feld aufbaut und ein Membranpotenzial entsteht.

Das durch den Ausstrom von Kalium entstehende Potenzial ist die zweite treibende Kraft, die Kalium wieder in das Zellinnere hineinzieht und somit der ersten treibenden Kraft entgegen wirkt. Sie begrenzt daher den Kaliumausstrom. Sobald beide Kräfte im Gleichgewicht sind, sistiert der Kaliumausstrom. Das Membranpotenzial, bei dem dies geschieht, wird als Kaliumgleichgewichtspotenzial bezeichnet. Es liegt bei den meisten Warmblüterneuronen zwischen –80 und –90 mV.

Änderungen des Ruhemembranpotenzials

Das Kaliumgleichgewichtspotenzial bestimmt entscheidend die Größe des Ruhemembranpotenzials, d. h. jenes Potenzials über der Membran, das den Ruhezustand der Nervenzellen charakterisiert. Eine Verminderung des Membranpotenzials (Verschiebung zum Positiven) wird als Depolarisation, eine Erhöhung (Verschiebung zum Negativen) als Hyperpolarisation bezeichnet. Für Verschiebungen des Membranpotenzials spielt eine Änderung der Ionenpermeabilitäten der Membran eine wichtige Rolle.

2

Fragen

Wie entsteht das Ruhemembranpotenzial?

Denken Sie bei der Beantwortung an:

- Zellmembran,
- Konzentration von K^+ im Intra- und Extrazellulärraum,
- erste treibende Kraft, die aus der hohen intrazellulären Konzentration von K^+ resultiert,
- selektive Permeabilität der Zellmembran für K^+ im Ruhezustand,
- Ausstrom von K^+,
- Entwicklung eines negativen Pols im Intrazellulärraum und die daraus entstehende zweite treibende Kraft für K^+,
- Gleichgewicht von erster (auswärts gerichteter) und zweiter (einwärts gerichteter) treibender Kraft beim K^+-Gleichgewichtspotenzial, das im Wesentlichen dem Ruhemembranpotenzial entspricht.

002 IMPP-Fragen

2.2 Aktionspotenzial

D. Swandulla, E.-J. Speckmann

Kasuistik

Der schönste Tag des Lebens, so sagt man. Bei strahlendem Sonnenschein steht das junge Paar mit den festlich gekleideten Gästen auf dem Platz vor dem Kirchenportal. Die Glocken läuten schon, gleich wird die Trauung beginnen. Seit einer Viertelstunde entsteht bei Marc ein fortschreitendes Unbehagen. Dann entwickeln sich Missempfindungen, vor allem an Händen und Füßen. Auch die Bewegung der Beine und Hände ist eingeschränkt, die Atmung fällt schwer. Er ist leichenblass und atmet sehr nervös, sodass auch die Gäste aufmerksam werden. Bald findet er sich im nahe gelegenen Krankenhaus wieder, wo der erfahrene diensthabende Arzt schnell aus den charakteristischen Symptomen die Diagnose Hyperventilationstetanie stellt. Er lässt Marc in eine Papiertüte rückatmen und injiziert langsam Calcium – in kürzester Zeit ist die Symptomatik verschwunden (und die Trauung hat noch stattgefunden).

Zur Orientierung

Zur Erzeugung und Weiterleitung von Signalen (Information) muss sich das Membranpotenzial ändern. Diese Änderungen werden durch kurz dauernde Ionenströme über die Zellmembran erzielt. Die dabei entstehenden impulsförmigen Membranpotenzialschwankungen charakterisieren den Aktivitätszustand einer Nervenzelle; sie werden als neuronale Erregungen oder Aktionspotenziale bezeichnet.

2.2.1 Spannungsabhängige Ionenkanäle

Aktionspotenziale als Informationsträger

Die Konstanz des Ruhemembranpotenzials ist darauf zurückzuführen, dass sich die Permeabilität der am Potenzialaufbau beteiligten Ionenkanäle nicht verändert. Neben diesen Membrankanälen verfügen die Neurone – vom funktionellen Standpunkt aus gesehen – über ein zweites Kanalsystem, das bei Verminderungen des Ruhemembranpotenzials für kurze Perioden seine Leitfähigkeit für K^+ und Na^+ ändern kann. Durch diese sog. spannungsgesteuerten Ionenkanäle (s. u.) kann das Membranpotenzial geändert werden.

MERKE

Die Variationen des Membranpotenzials werden als **Aktionspotenziale** bezeichnet und eignen sich zur Verschlüsselung (Codierung) von Informationen. Die Aktionspotenziale verschiedener Zelltypen können sich in ihrer Form erheblich unterscheiden. Sie spiegeln insgesamt die durch eine Depolarisation ausgelöste neuronale Entladung wider und werden daher als neuronale Erregungen dem Ruhemembranpotenzial gegenübergestellt.

Aufbau und Funktion spannungsgesteuerter Ionenkanäle

Die für die Entstehung des Aktionspotenzials wichtigen spannungsgesteuerten Ionenkanäle sind jeweils für K^+, Na^+ oder Ca^{2+} selektiv durchlässig. Dementsprechend werden sie als Kaliumkanäle, Natriumkanäle und Calciumkanäle bezeichnet. Ihre Permeabilität nimmt zu, wenn die Membran depolarisiert wird.

Aufbau Der Aufbau eines spannungsgesteuerten Kanals wird am Beispiel eines Kaliumkanals in ➤ Abb. 2.10a erläutert. Ebenso wie die Natrium- und Calciumkanäle besteht der Kaliumkanal aus 4 Untereinheiten (Domänen; I–IV). Jede Untereinheit ist aus 6 Segmenten (α-Helices; S1–S6) zusammengesetzt, die in die Membran eingelagert sind und durch extra- sowie intrazelluläre Aminosäurenketten ineinander übergehen. Die Ionenpore selbst wird wahrscheinlich durch die Segmente 5 und 6 sowie durch die sie verbindende Aminosäurenkette aller 4 Untereinheiten gebildet. Der intrazellulären N-terminalen Aminosäurenkette wird für die Inaktivierung (s. u.) eine Bedeutung beigemessen.

Funktionszustände Die spannungsgesteuerten Ionenkanäle können mindestens 3 Funktionszustände annehmen (➤ Abb. 2.10b):

- Die Kanäle können **geschlossen** und durch Depolarisation aktivierbar sein.
- Die Kanäle können durch Depolarisation **geöffnet** sein. Beim Öffnen wird das Kanalmolekül offensichtlich umgelagert. Die dabei auftretenden Ladungsverschiebungen sind als sog. **Torströme** (Gating Currents) messbar.
- Die geöffneten Kanäle können während der Depolarisation inaktiviert (verschlossen) werden. Der Zustand der Inaktivierung („sekundäre" Geschlossenheit) ist nur durch eine Repolarisation der Membran wieder aufhebbar.

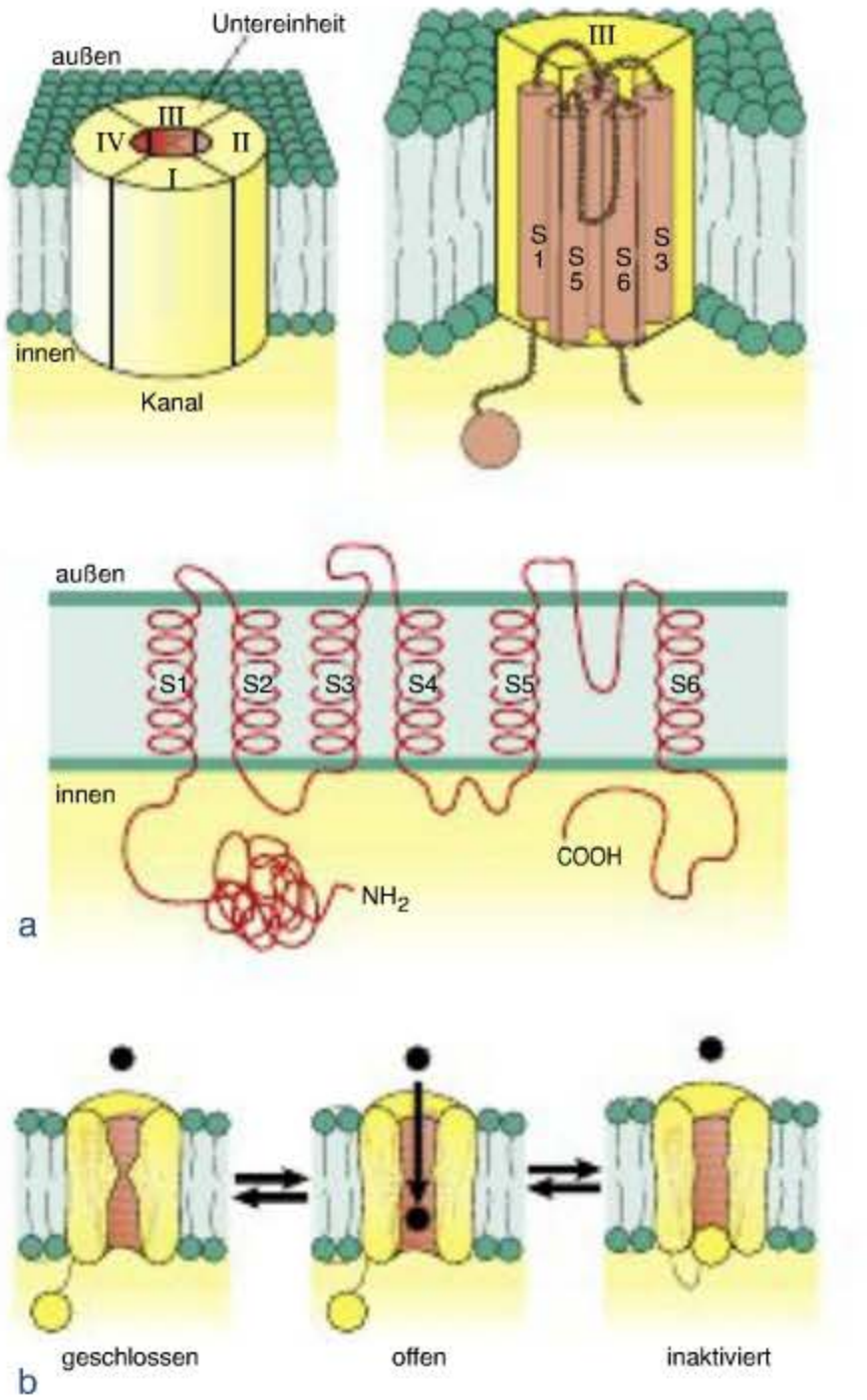


Abb. 2.10 Spannungsgesteuerte Ionenkanäle, Bau und Funktion [2.2].
a Molekularer Aufbau eines Kaliumkanals. Oben links ist der Gesamtkanal mit seinen 4 Untereinheiten, oben rechts eine Untereinheit mit den Segmenten S1–S6 vergrößert dargestellt. In der unteren Reihe ist eine Untereinheit „aufgefaltet".
b Funktionszustände eines spannungsgesteuerten Ionenkanals.

Klinik

Pharmakaeinfluss auf Ionenkanäle Die Funktionen spannungsgesteuerter Ionenkanäle sind durch Pharmaka beeinflussbar. Tetrodotoxin (TTX) und verschiedene Lokalanästhetika (z. B. Lidocain) blockieren z. B. die Öffnung von Natriumkanälen; die Öffnung von Kaliumkanälen wird durch Tetraethylammonium (TEA) und die von Calciumkanälen durch anorganische zweiwertige Ionen (z. B. Cd^{2+}), biologische Toxine oder sog. organische Calciumantagonisten (Diphenylalkylamine, Dihydropyridine; s. ➤ Kap. 8.2 und ➤ Kap. 10.3.3) unterdrückt. Die Inaktivierung des Natriumkanals ist durch Veratridin blockierbar.

2.2.2 Ablauf des Aktionspotenzials

Membranschwelle

Die Prozesse, die der Entstehung von Aktionspotenzialen zugrunde liegen, sind in ➤ Abb. 2.11 dargestellt. Kleine Änderungen des „injizierten" Stroms führen zu in Amplitude und Form entsprechenden Depolarisationen des Neurons (s. a. ➤ Abb. 2.18). Erreicht die Depolarisation bei Erhöhung der Stromstärke jedoch einen kritischen Wert, ändert sich plötzlich die Permeabilität der spannungsgesteuerten Membrankanäle. Da damit die Schwelle zu neuen Membranprozessen überschritten wird, charakterisiert man diesen Potenzialwert als Membranschwelle (➤ Abb. 2.11c).

Entstehung von Aktionspotenzialen: Natriumeinwärtsstrom

Öffnung der Natriumkanäle und Depolarisation Bei Überschreiten der Membranschwelle werden zunächst die Natriumkanäle geöffnet (aktiviert). In diesem Zustand sind für Na^+ beide treibenden Kräfte – sowohl der Konzentrationsgradient als auch das elektrische Feld – auf das Zellinnere gerichtet (s. a. ➤ Abb. 2.4), sodass sehr viel Na^+ in das Neuron strömt (➤ Abb. 2.11b). Damit fließen zahlreiche Kationen in die Zelle, und der Nettostrom positiver Ladungen ist einwärts gerichtet. Das Membranpotenzial wird zur positiven Seite verschoben (vermindert). Durch diese weitere Depolarisation steigt die Permeabilität der Natriumkanäle zusätzlich an. Deshalb nimmt in einer ersten Phase der Na^+-Einstrom rasch zu – im Sinne einer positiven Rückkoppelung (Depolarisation → Na^+-Einstrom → Verstärkung der Depolarisation → Verstärkung des Na^+-Einstroms usw.). Schließlich strömt so viel Na^+ in die Zelle hinein, dass das Membranpotenzial seine Polung wechselt, d. h., der positive Pol liegt nun im Intrazellulärraum (➤ Abb. 2.11c). Damit ist die Depolarisation also „über die Null-Linie hinausgeschossen". Der Betrag der Membranpotenzialänderung, der im positiven Bereich liegt, wird **Overshoot** genannt.

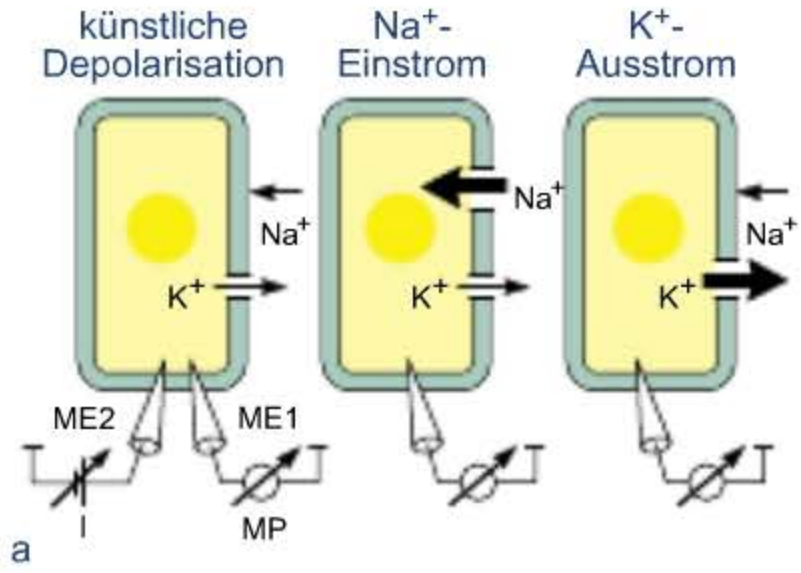


Abb. 2.11 Entstehung eines Aktionspotenzials.
a Künstliche Depolarisation einer Nervenzelle mithilfe einer externen Stromquelle. Der Versuchsaufbau entspricht dem der ➤ Abb. 2.9. ME1 = Mikroelektrode zur Registrierung des Membranpotenzials (MP), ME2 = Mikroelektrode, die an den positiven Pol einer Stromquelle (I) angeschlossen ist. Je nach angelegtem Strom wird das MP mehr oder weniger kompensiert und dadurch vermindert.
b Zeitverlauf des Natriumein- und Kaliumausstroms.
c Aktionspotenzial, das durch die in b dargestellten Ionenströme entsteht. MS = Membranschwelle, E_{K^+} = Gleichgewichtspotenzial für K^+, E_{Na^+} = Gleichgewichtspotenzial für Na^+.

Drosselung des Natriumeinstroms In der zweiten Phase wird der Na^+-Einstrom zunehmend gedrosselt und schließlich beendet. Dafür sind 2 Mechanismen verantwortlich:

- Das Membranpotenzial nähert sich dem Na^+-Gleichgewichtspotenzial, das im positiven Bereich liegt (➤ Abb. 2.11c); während des Overshoots ist die treibende Kraft für Na^+, die sich aus dem elektrischen Feld ergibt, in ihrer Richtung bereits umgekehrt: Na^+ wird durch die Positivität des Zellinneren abgestoßen.

- Die Natriumkanäle schließen sich nach kurzer Zeit selbstständig (Inaktivierung; ➤ Abb. 2.10b).

Durch das „Abschalten" des Na^+-Einstroms wird die Depolarisation des Neurons abgeschlossen und die Repolarisation eingeleitet.

MERKE

Entstehung von Aktionspotenzialen: Die Natriumkanäle öffnen sich, es strömt unter positiver Rückkoppelung so viel Na^+ ein, dass sich das Membranpotenzial umkehrt und ein Overshoot entsteht. Durch die Positivität des Zellinneren wird Na^+ jetzt abgestoßen, gleichzeitig werden die Natriumkanäle inaktiviert, sodass die Depolarisation des Neurons abgeschlossen ist.

Beendigung von Aktionspotenzialen: Kaliumauswärtsstrom

Öffnung der Kaliumkanäle Die durch die beendete Depolarisation eingeleitete Repolarisation während eines Aktionspotenzials wird dadurch unterstützt, dass kurze Zeit nach der Öffnung der Natriumkanäle auch die Permeabilität der Kaliumkanäle zunimmt. Der daraus resultierende K^+-Ausstrom steigt jedoch nur vergleichsweise langsam an und erreicht sein Maximum erst, wenn der Na^+-Einstrom bereits zurückgeht (➤ Abb. 2.11b).

Overshoot Während des Overshoots, wenn das elektrische Feld umgedreht und damit das Zellinnere positiv ist, wird K^+ durch die geöffneten Kaliumkanäle aus der Zelle herausgedrückt (s. a. ➤ Abb. 2.4). Wie beim Na^+-Strom wird die Menge der ausströmenden K^+-Ionen dadurch bestimmt, wie weit die Kanäle geöffnet sind und welchen Abstand das aktuelle Membranpotenzial vom K^+-Gleichgewichtspotenzial hat (➤ Abb. 2.9).

Drosselung des Kaliumausstroms Weil die Kaliumkanäle (wie die Natriumkanäle) selbstständig in den inaktiven Zustand wechseln und sich das aktuelle Membranpotenzial wieder an das Gleichgewichtspotenzial für K^+ annähert, nimmt der K^+-Ausstrom schließlich wieder ab.

MERKE

Beendigung von Aktionspotenzialen: Die Kaliumkanäle öffnen sich kurz nach den Natriumkanälen, der gesteigerte K^+-Ausstrom baut das Membranpotenzial wieder auf und beendet das Aktionspotenzial (➤ Abb. 2.11c), die Kaliumkanäle schließen sich dann wieder.

Öffnung und Schließung spannungsgesteuerter Ionenkanäle

Das Öffnungs- und Schließungsverhalten einzelner spannungsgesteuerter Ionenkanäle lässt sich mit der Patch-Clamp-Registrierung erfassen (➤ Abb. 2.6). Dazu werden einzelne Kanäle durch die Patch-Elektrode umschlossen und die elektrische Spannung über den Membranflecken plötzlich für eine bestimmte Dauer gesenkt (Kommandopotenzial; ➤ Abb. 2.12a). Der Stromfluss durch die einzelnen Kanäle erlaubt einen Rückschluss auf deren Funktion.

Die Kanäle öffnen sich pulsförmig. Sie lassen für kurze Zeit einen Ionenstrom fließen, schließen und öffnen sich dann erneut. Beim Natriumkanal treten die Öffnungen nur zu Beginn des depolarisierenden Kommandopotenzials auf (➤ Abb. 2.12b), während beim Kaliumkanal die Öffnungen während der Depolarisation erst langsam einsetzen und bis zu deren Ende bestehen bleiben (➤ Abb. 2.12c). Registriert man nun von verschiedenen Natrium- und Kaliumkanälen die Ströme bei demselben Kommandopotenzial, so zeigt sich, dass das Muster von Öffnung und Schließung bei den verschiedenen Kanälen unterschiedlich ist (➤ Abb. 2.12b, c) und auch bei einem einzelnen Kanal bei mehreren aufeinander folgenden Depolarisationen variiert. Addiert man jedoch die Ströme auf, die während desselben Kommandopotenzials durch mehrere Kanäle fließen, so ergibt sich als Summe ein Gesamtstrom (➤ Abb. 2.12d, e), der unter vergleichbaren Bedingungen immer einen ähnlichen Verlauf zeigt. Aus den Gesamtströmen lassen sich die Na^+-Einwärts- und K^+-Auswärtsströme während eines Aktionspotenzials ableiten (➤ Abb. 2.11b).

Nachpotenziale

Hyperpolarisierendes Nachpotenzial Da der K^+-Ausstrom bei zahlreichen Nervenzellen den Na^+-Einstrom überdauert, kehrt mit Beendigung des Aktionspotenzials das Membranpotenzial nicht nur auf den Ruhewert zurück, sondern erreicht vorübergehend Werte, die in der Nähe des K^+-Gleichgewichtspotenzials liegen. Dadurch folgt auf das Aktionspotenzial ein sog. hyperpolarisierendes Nachpotenzial (➤ Abb. 2.11c). Solche Nachpotenziale können aber auch dadurch entstehen, dass eine elektrogene Na^+-K^+-Pumpe ihre Aktivität steigert (s. o.).

Depolarisierendes Nachpotenzial Wird der Na^+-Einstrom mit Ablauf eines Aktionspotenzials verzögert abgeschaltet und der K^+-Ausstrom nur abgestuft eingeschaltet, kann sich auch ein depolarisierendes Nachpotenzial entwickeln.

Hyper- und depolarisierende Nachpotenziale sind für die Einstellung der Wiederholungsrate von Aktionspotenzialen von großer Bedeutung („Refraktärität", s. u.).

2.2.3 Charakteristika des Aktionspotenzials

Autoregeneration Die Änderungen des Membranpotenzials während des Aktionspotenzials dauern insgesamt nur wenige Millisekunden und verlaufen damit impuls-, spitzen- oder nadelförmig. Sie sind aufgrund der Schließungsmechanismen der Membrankanäle **autoregenerativ**.

Alles-oder-nichts-Regel Bei Anwendung einer kurz dauernden (elektrisch induzierten) Depolarisation, wie sie in ➤ Abb. 2.11 dargestellt ist, erweist sich die Amplitude eines ausgelösten Aktionspotenzials als unabhängig von der Höhe der Depolarisation: Wenn die Depolarisation die Membranschwelle erreicht, ist die Amplitude des Aktionspotenzials auch bei einer weiteren Zunahme der Depolarisation stets maximal. Diese Reaktionsweise einer neuronalen Membran bezeichnet man als Alles-oder-nichts-Regel. Sie ist bei allen erregbaren Membranen anzutreffen.

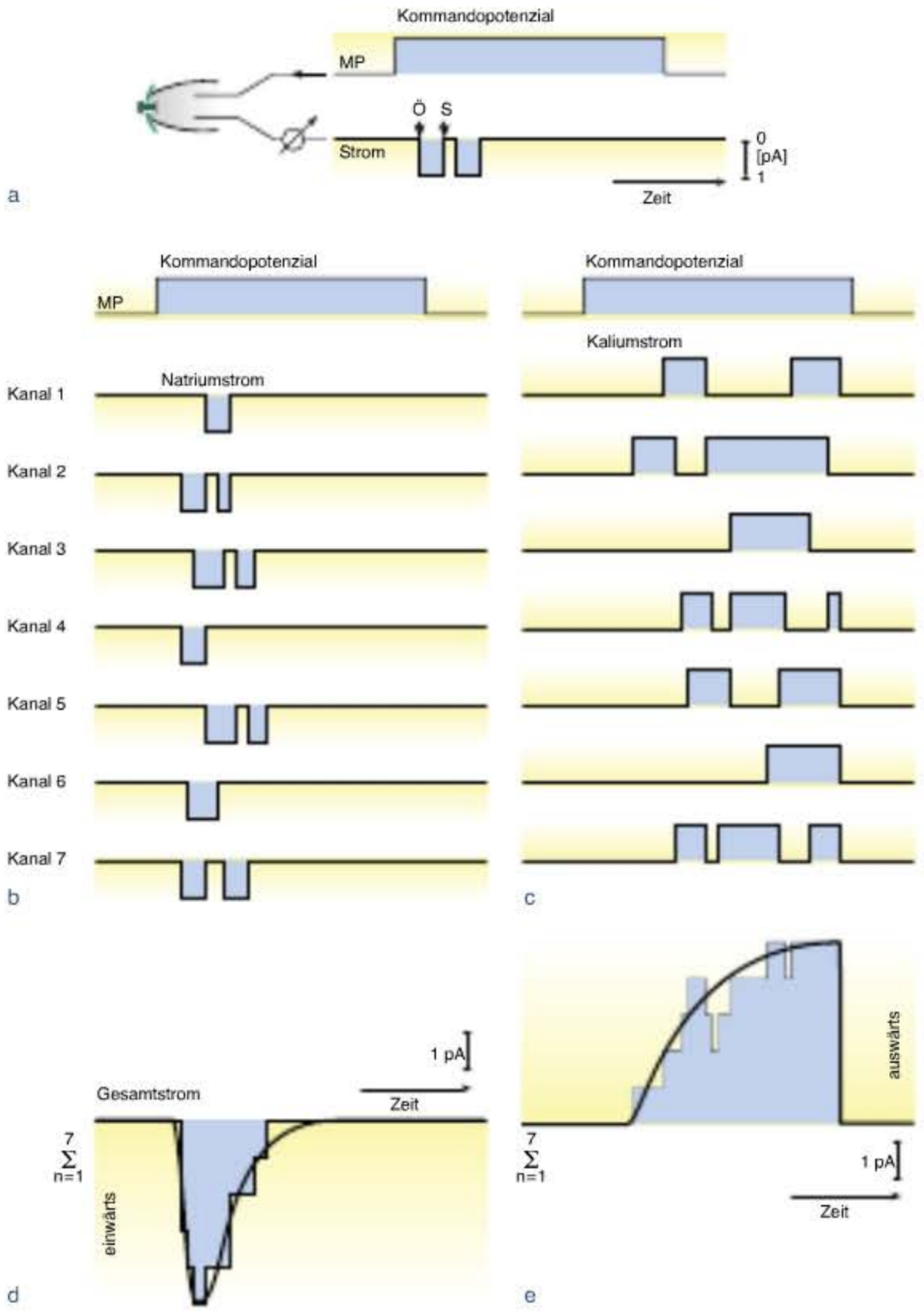


Abb. 2.12 Öffnung und Schließung einzelner spannungsgesteuerter Ionenkanäle bei Depolarisation eines Membranfleckens (Patch) [2.2].
a Messanordnung. Dem Patch wird eine rechteckige Depolarisation (Kommandopotenzial) aufgezwungen, und die dadurch ausgelösten Membranströme werden gemessen. Ö = Öffnung, S = Schließung des Kanals, MP = Membranpotenzial.
b Messungen des Stroms durch 7 Natriumkanäle bei einem Kommandopotenzial.
c Messungen des Stroms durch 7 Kaliumkanäle bei einem Kommandopotenzial.
d Addition der Ströme durch die Natriumkanäle zu einem einwärts gerichteten Gesamtstrom.
e Addition der Ströme durch die Kaliumkanäle zu einem auswärts gerichteten Gesamtstrom.

MERKE

Die Alles-oder-nichts-Regel besagt nicht, dass die Amplitude von Aktionspotenzialen unter allen Bedingungen konstant ist.

Abhängigkeit vom Ausgangsmembranpotenzial Die Amplitude der Aktionspotenziale wird vom Na^+-Einstrom und damit von der Anzahl der bei einer Erregung aktivierten Natriumkanäle bestimmt. Der aktuelle Na^+-Einstrom ist vom Ausgangsmembranpotenzial (also in der Regel vom Ruhemembranpotenzial) abhängig (➤ Abb. 2.13a). Wenn das Ruhemembranpotenzial vermindert, d. h. zur positiven Seite verschoben ist und diese Depolarisation für eine Weile bestehen bleibt, nimmt die Zahl der aktivierbaren Natriumkanäle und damit der Na^+-Einstrom ab. Dadurch werden Amplitude und häufig auch Steilheit der Aktionspotenziale reduziert.

Abhängigkeit vom extrazellulären Ionenmilieu Bei einem gegebenen Ruhemembranpotenzial werden – in einem weiten Potenzialbereich – umso mehr Natriumkanäle aktiviert, je stärker die Depolarisation ist (➤ Abb. 2.13b). Diese Beziehung zwischen Amplitude der Depolarisation und Ausmaß der Kanalaktivierung ist vom extrazellulären Ionenmilieu abhängig, z. B. – mit klinischer Relevanz (s. u.) – von der extrazellulären Ca^{2+}-Konzentration: Sinkt die Ca^{2+}-Konzentration im Extrazellulärraum, ist das Membranpotenzial niedriger (negativer), und dann genügen bereits geringere Depolarisationen, um dasselbe Ausmaß an Kanalaktivierung zu erreichen wie unter normalen Ca^{2+}-Konzentrationen (➤ Abb. 2.13b). So führt eine Absenkung der Ca^{2+}-Konzentration im Extrazellulärraum dazu, dass bei einer Depolarisation die Membranschwelle eher überschritten wird. Unter diesen Bedingungen ist also die neuronale Erregbarkeit gesteigert. Eine Anhebung der extrazellulären Ca^{2+}-Konzentration hat den umgekehrten Effekt.

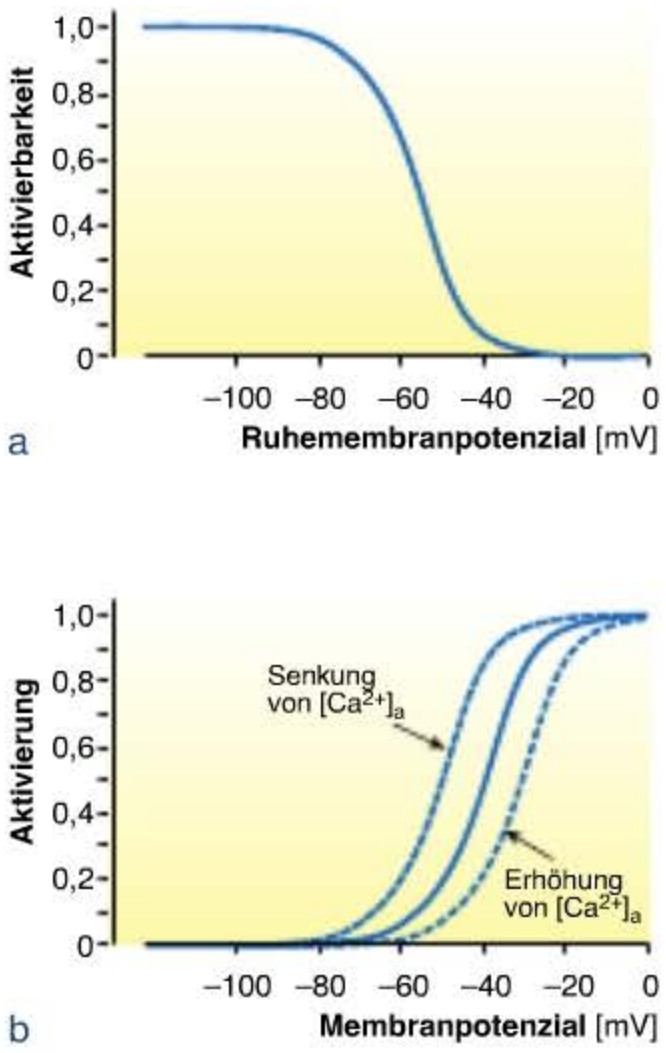


Abb. 2.13 Aktivierbarkeit und Aktivierung von Natriumkanälen.
a Aktivierbarkeit der Natriumkanäle in Abhängigkeit vom Ruhemembranpotenzial: Ist das Ruhemembranpotenzial länger anhaltend in negativer Richtung verschoben, nimmt die Aktivierbarkeit der Natriumkanäle zu, bei entsprechender Verschiebung in positiver Richtung nimmt sie ab.
b Aktivierung der Natriumkanäle in Abhängigkeit von der extrazellulären Calciumkonzentration $[Ca^{2+}]_a$ (maximal erreichbarer Wert: 1,0): Bei einem gegebenen Ruhemembranpotenzial ist die Aktivierung der Natriumkanäle zunächst von der Höhe einer raschen Depolarisation (Membranpotenzial) abhängig. Bei niedrigem $[Ca^{2+}]_a$ genügen bereits geringere Depolarisationen, um dasselbe Ausmaß an Aktivierung zu erreichen wie unter normalem $[Ca^{2+}]_a$ (durchgezogene Linie). Bei erhöhtem $[Ca^{2+}]_a$ gilt das Umgekehrte.

MERKE

Calcium wirkt stabilisierend auf erregbare Membranen.

Klinik

Neuronale Übererregbarkeit – Tetanie* Sinkt die Ca^{2+}-Konzentration im Blut (Hypokalzämie), steht eine Übererregbarkeit des Nervensystems im Vordergrund der klinischen Erscheinungen (Tetanie). Charakteristisch sind unkontrollierte Kontraktionen der Skelettmuskulatur, z. B. die Pfötchenstellung der Hände und Streckkrämpfe der Beine, sog. Karpopedalspasmen. Auch bei der glatten Muskulatur (z. B. der Bronchien) sind Spasmen zu beobachten. Kribbelparästhesien der Hände und Perioralregion sind Zeichen dafür, dass auch das sensorische System übererregt ist.

Eine kritisch niedrige Ca^{2+}-Konzentration kann dadurch entstehen, dass mit der Nahrung zu wenig Calcium zugeführt wird, dass die Calciumresorption im Darm infolge einer D-Avitaminose reduziert ist oder dass die Freisetzung von Parathormon eingeschränkt bzw. die von Calcitonin vermehrt ist (➤ Kap. 18.2.9). Sie kann auch dadurch ausgelöst werden, dass der pH-Wert des Blutes, z. B. durch eine Hyperventilation oder durch häufiges Erbrechen, zur alkalischen Seite verschoben ist und dadurch vermehrt Ca^{2+} an Proteine gebunden wird.

Eine erniedrigte Ca^{2+}-Konzentration ist in der Regel leicht korrigierbar, indem Calcium verabreicht und der pH-Wert im Blut zur azidotischen Seite (Hypoventilation oder CO_2-Rückatmung aus einem Beutel) verschoben wird.

** Dieser Abschnitt wurde unter klinischer Beratung von E. B. Ringelstein, Münster, erstellt.*

Refraktärität Die Abhängigkeit des Na^+-Einstroms vom Ausgangsmembranpotenzial (➤ Abb. 2.13a) hat zur Folge, dass eine (elektrisch induzierte) Depolarisation, die während eines Aktionspotenzials appliziert wird, auch bei Anwendung hoher Depolarisationsamplituden kein weiteres Aktionspotenzial auslösen kann.

MERKE

Die neuronale Membran verhält sich während des Ablaufs einer Erregung gegenüber weiteren induzierten Depolarisationen **refraktär**.

In der späten Repolarisationsphase des Aktionspotenzials und während der folgenden Nachpotenziale sind die Natriumkanäle zunehmend wieder aktivierbar. In dieser Phase kann also eine zweite Depolarisation wieder ein Aktionspotenzial auslösen.

Nach dem Aktionspotenzial ist die Membranschwelle (MS) zunächst weit vom Ruhemembranpotenzial entfernt (➤ Abb. 2.14) und stellt sich nur langsam wieder auf den Ausgangswert ein.

MERKE

Die zur Auslösung eines weiteren Aktionspotenzials notwendige Depolarisation muss umso größer sein, je früher sie sich an das vorangehende Aktionspotenzial anschließt. Amplitude und Steilheit der folgenden Aktionspotenziale sind zunächst erheblich reduziert und nähern sich erst mit weiterem Abstand zum vorangegangenen Aktionspotenzial wieder dem Ausgangswert (➤ Abb. 2.14).

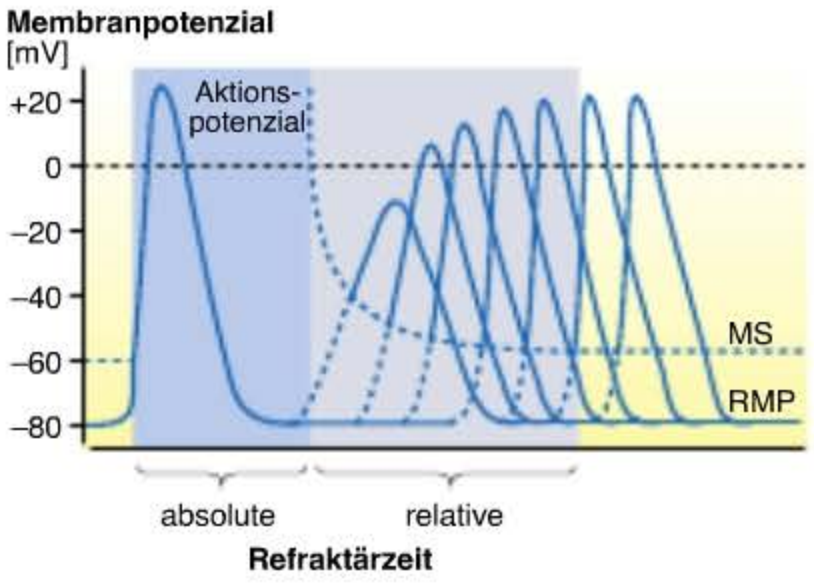


Abb. 2.14 Refraktärität eines Neurons im Anschluss an ein Aktionspotenzial (MS = Membranschwelle, RMP = Ruhemembranpotenzial) [2.4].

Man kann also 2 Phasen der Refraktärität voneinander unterscheiden:

- In der **absoluten Refraktärphase**, die an Nervenzellen etwa die Dauer des Aktionspotenzials umfasst, ist auch durch induzierte Depolarisationen höchster Amplitude kein weiteres Aktionspotenzial auslösbar.
- An die absolute schließt sich die **relative Refraktärphase** an. Während dieser Periode können zwar wieder Aktionspotenziale hervorgerufen werden, jedoch sind dazu höhere Depolarisationsamplituden als zur Auslösung des vorangehenden Aktionspotenzials erforderlich. Durch die Refraktärzeit ist die Wiederholungsfrequenz für neuronale Erregungen begrenzt (➤ Kap. 2.2.2).

2.2.4 Reiz und Erregungsauslösung

Reize

MERKE

Jeder äußere Einfluss, der in der Lage ist, eine erregbare Struktur bis zur Membranschwelle zu depolarisieren, wird als **Reiz** bezeichnet.

Als Reize können grundsätzlich verschiedene physikalische und chemische Größen wirksam werden. Zur Untersuchung der Reizwirkungen hat sich die Verwendung elektrischer Ströme als besonders zweckmäßig erwiesen, da sie sich nach Intensität, Steilheit der Änderung und Dauer beliebig abstufen lassen und gut messbar sind. Außerdem verursachen künstliche Reizungen mit elektrischen Strömen vergleichsweise geringe Schädigungen der Gewebe.

Erregungsauslösung an kugelförmigen neuronalen Elementen

Versuchsaufbau Im Modellversuch (➤ Abb. 2.15a) sind zur Registrierung des Membranpotenzials und zur „Injektion" von Strömen 2 Mikroelektroden eingestochen. Die stromzuführende Mikroelektrode wird mit dem positiven Pol der Stromquelle verbunden, und der Stromfluss wird rasch auf einen höheren Wert eingestellt.

Potenzialverlauf Es entsteht zunächst eine steile Depolarisation, die an allen Membranabschnitten kugelförmiger Zellen in derselben Form auftritt. Der Verlauf dieser Depolarisation ergibt sich daraus, dass sich die Membran wie ein Kondensator verhält (beim Kondensator wird der erste Strom für den Spannungsaufbau gebraucht). Mit zunehmender Depolarisation wird zudem für K^+ die Kraft aus dem elektrischen Feld kleiner (s. a. ➤ Abb. 2.4), sodass ein vermehrter (hyperpolarisierender) K^+-Ausstrom resultiert (s. a. ➤ Abb. 2.9). So erreicht die Depolarisation – sich immer mehr abflachend – schließlich einen Endwert.

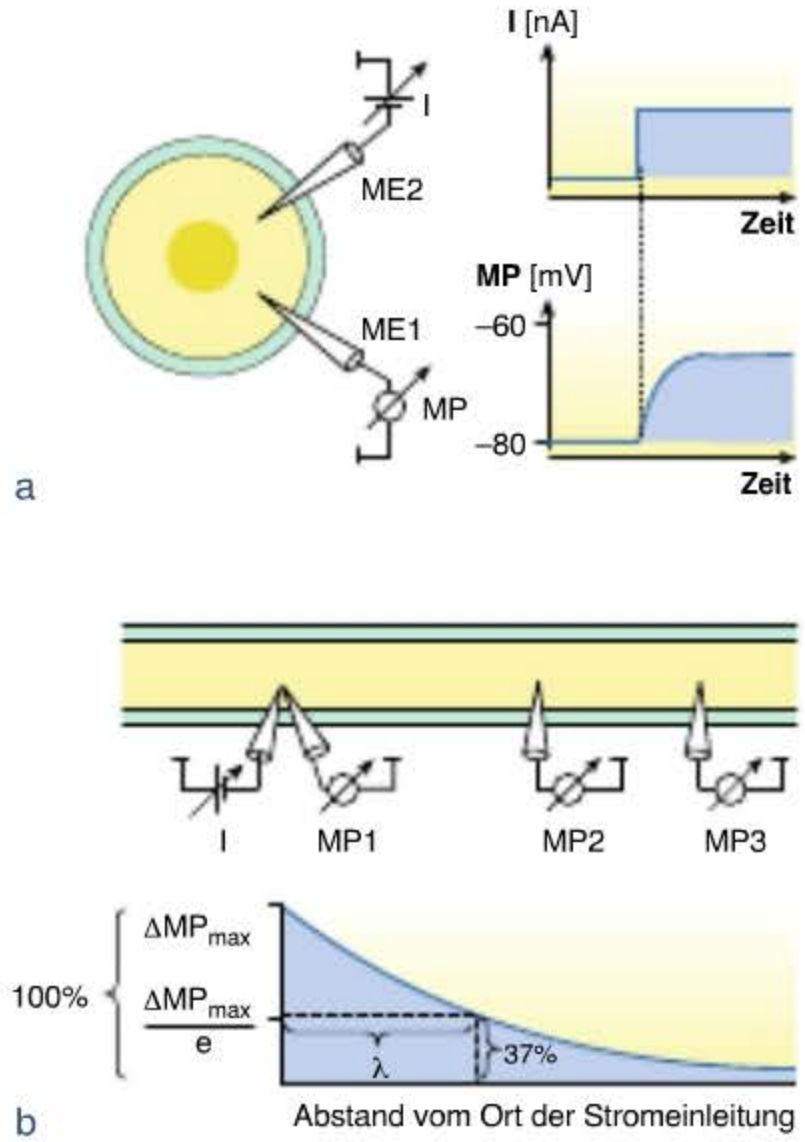


Abb. 2.15 Erregungsauslösung bei intrazellulärer Stromeinleitung. Künstliche Depolarisation eines kugelförmigen und eines langgestreckten neuronalen Elements über eine externe Stromquelle.
a Über die Mikroelektrode 2 (ME2) wird ein Strom (I) in die kugelförmige Zelle geleitet und gleichzeitig über die Mikroelektrode 1 (ME1) die resultierende Änderung des Membranpotenzials (MP) registriert.
b Veränderungen des Membranpotenzials an verschiedenen Stellen (MP1–MP3) einer langgestreckten neuronalen Struktur während der Einleitung eines konstanten Stroms am linken Ende des Elements. Unterhalb der neuronalen Struktur ist das Ausmaß der resultierenden Membranpotenzialänderung (ΔMP) wiedergegeben. λ = Längskonstante.

MERKE

Diese durch einen injizierten Strom ausgelöste Änderung des Membranpotenzials wird als elektrotonisches Potenzial oder Elektrotonus bezeichnet.

Erregungsauslösung an langgestreckten neuronalen Elementen

Versuchsaufbau Im Modellversuch (➤ Abb. 2.15b, z. B. an einer Nervenfaser oder an einem Dendriten) ist an einem Ende der Struktur eine Mikroelektrode zur Stromeinleitung eingestochen. Unmittelbar neben der Stromelektrode und in den übrigen Abschnitten des Elements befinden sich weitere intrazelluläre Mikroelektroden, mit deren Hilfe das lokale Membranpotenzial registriert wird (MP1–MP3). Der Stromfluss wird auch hier rasch auf einen höheren Wert eingestellt.

Potenzialverlauf Die ausgelösten Änderungen des Membranpotenzials unterscheiden sich in Abhängigkeit vom Ort erheblich:

- Am Ort der Stromzufuhr steigt das elektrotonische Potenzial steil an. Die *Steilheit der Depolarisation* nimmt mit der Entfernung von der stromzuführenden Elektrode ab. Das ist darauf zurückzuführen, dass der depolarisierende Strom den Widerstand des Intrazellulärraums überwinden muss.
- Auch der *Endwert* der elektrotonischen Depolarisation nimmt mit der Entfernung vom Ort der Strominjektion ab (➤ Abb. 2.15b).

Ein Maß für diese Ausbreitung elektrotonischer Potenzialänderungen ist die **Längskonstante** λ. Dabei kennzeichnet die Längskonstante die Entfernung, in der die Amplitude der maximalen elektrotonischen Potenzialänderung am Ort der Stromzufuhr auf ca. 37% (= e^{-1}, e = Basis des natürlichen Logarithmus) abgefallen ist. Die Ausbreitung elektrotonischer Potenziale ist für die Prozesse der Erregungsleitung und Erregungsübertragung von großer Bedeutung.

Extrazelluläre Stromapplikation

Änderungen des Membranpotenzials können auch durch eine Stromapplikation über extrazelluläre Elektroden erreicht werden: Der obere Teil der ➤ Abb. 2.16 zeigt eine Nervenfaser, an die 2 Elektroden eines Stromkreises von außen angelegt sind, die positive Anode und die negative Kathode. Außerdem sind in die Faser mehrere Mikroelektroden (ME1–ME6) zur Messung des Membranpotenzials eingeführt. Der untere Teil der ➤ Abb. 2.16 zeigt die Änderungen des Membranpotenzials, wenn über die stromzuführenden Elektroden ein unterschwelliger Strom langer Dauer appliziert wird.

Zwischen den Elektroden fließt Strom durch den Extrazellulär- und den Intrazellulärraum. Damit intrazellulär Strom fließen kann, wird die Membran im Bereich der Anode und Kathode überquert. Diese transmembranösen Ströme verändern (in Analogie zum Versuch in ➤ Abb. 2.15) das Membranpotenzial: Im Bereich der Kathode entsteht eine Depolarisation, im Bereich der Anode eine Hyperpolarisation. Diese Membranpotenzialänderungen sind nicht auf den Bereich der Stromelektroden begrenzt, sondern lassen sich auch im sog. intra- und extrapolaren Bereich nachweisen. Die Amplitude der De- und Hyperpolarisation hat ihr Maximum unter den Elektroden und fällt nach beiden Seiten entsprechend der Längskonstante λ ab. Die Wirkungen eines Stromflusses sind also unter Kathode und Anode gegensinnig. Man unterscheidet daher zwischen einem **Katelektrotonus** und einem **Anelektrotonus**.

Klinik

Bestimmung der Nervenleitungsgeschwindigkeit Bei der Nervenreizung zur Bestimmung der Nervenleitungsgeschwindigkeit (➤ Kap. 2.3.3) werden die zu untersuchenden Nervenfasern über Elektroden gereizt, die an entsprechenden Hautstellen angelegt werden. Um örtlich eine möglichst hohe Stromdichte zu erzeugen, ist eine der Elektroden kleinflächig ausgebildet. Sie wird als differente Elektrode möglichst nahe an den zu prüfenden Nerv herangebracht und gegen eine großflächige, indifferente Elektrode geschaltet. Beim Einschalten des

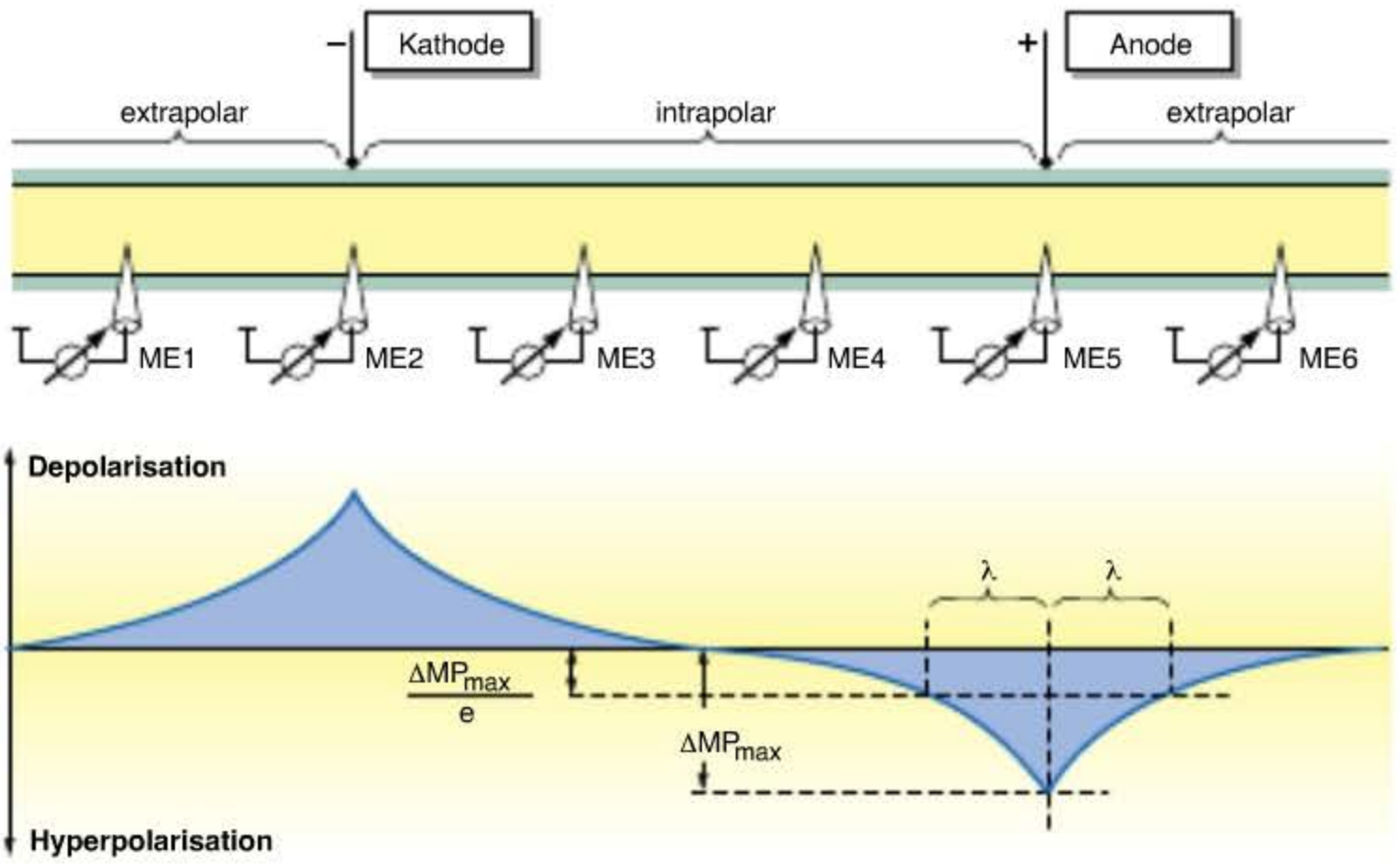


Abb. 2.16 Erregungsauslösung bei extrazellulärer Stromeinleitung. Änderungen des Membranpotenzials einer Nervenfaser bei extrazellulärer Stromapplikation über Ballelektroden an der Fasermembran. Durch den intra- und extrazellulären Stromfluss verschiebt sich das Membranpotenzial (ΔMP) sowohl zwischen den Strom führenden Polen (intrapolar) als auch außerhalb (extrapolar) der Pole. Diese Verschiebungen werden mit den Mikroelektroden ME1–ME6 abgegriffen und sind in der unteren Kurve wiedergegeben. Die Distanz, in der ΔMP auf den e-ten Teil der maximalen Membranpotenzialänderung (ΔMP_{max}) abgefallen ist, wird als Längskonstante λ bezeichnet.

Stroms (= Schließen des Stromkreises) entsteht an der Kathode eine Depolarisation (➤ Abb. 2.16). Beim Ausschalten (= Öffnen des Stromkreises) bildet sich an der Anode die Hyperpolarisation zurück, d. h., das Membranpotenzial bewegt sich ebenfalls in Richtung Depolarisation. Beide Vorgänge können Aktionspotenziale auslösen, die – entsprechend ihrer Entstehung – als **Kathodenschließungserregung** oder als **Anodenöffnungserregung** bezeichnet werden. Die Entstehung der Anodenöffnungserregung wird noch dadurch unterstützt, dass durch die vorausgehende Hyperpolarisation die Aktivierbarkeit der Natriumkanäle zugenommen hat (s. a. ➤ Abb. 2.13a).

Reizung

Rechteckströme Eine rasche Änderung des in ein Neuron oder eine Nervenfaser eingeleiteten Stroms verschiebt das Membranpotenzial nur relativ langsam (➤ Abb. 2.15a). Dementsprechend wird – bei genügend hoher Stromstärke – die Membranschwelle nur verzögert erreicht. Der „Reizstrom" muss daher, um ein Aktionspotenzial auszulösen, mindestens bis zum Erreichen der Membranschwelle eingeschaltet bleiben.

Die Beziehung zwischen Reizstärke und Reizdauer wird durch die **Reizzeit-Stromstärke-Beziehung** wiedergegeben (➤ Abb. 2.17). Dabei ist die **Rheobase** die minimale Stärke eines Schwellenreizes bei „unendlicher" Reizdauer, die zur Erregung des Nervs führt. Die **Chronaxie** ist die Dauer des Schwellenreizes bei doppelter Rheobase. Sie dient in der Klinik z. B. der Verlaufskontrolle von Muskellähmungen.

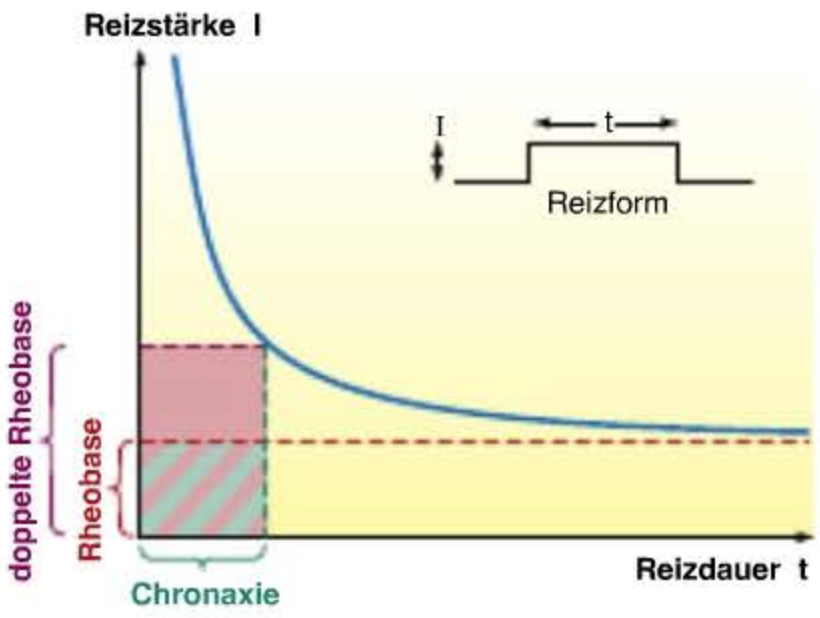


Abb. 2.17 Reizzeit-Stromstärke-Beziehung für einen peripheren Nerv bei Rechteckreizung. Die Kurve gibt die Beziehungen zwischen Stärke I und Dauer t von Schwellenreizen an [2.4].

MERKE

Zur Erregungsauslösung sind eine ausreichende Amplitude und eine ausreichende Dauer des Reizstroms notwendig (sog. überschwelliger Reiz). Dabei kann die Verkürzung der Reizdauer in einem beschränkten Rahmen durch eine Erhöhung der Reizamplitude kompensiert werden.

Wechselströme Die Gesetzmäßigkeiten bei der Wirkung elektrischer Reize zur Auslösung von Aktionspotenzialen lassen sich grundsätzlich auch auf Wechselströme anwenden. Ein Wechselstrom ist eine Folge von einzelnen Stromstößen wechselnder Polung. Da sich bei Wechselströmen, die einer Sinuskurve entsprechen, die Anstiegssteilheit und die Dauer des Einzelimpulses mit der Frequenz ändern, ist die Schwellenreizstärke zur Auslösung einer Erregung frequenzabhängig. Aufgrund des Aktivierungs- und Inaktivierungsverhaltens neuronaler Ionenkanäle (➤ Abb. 2.13), der Kondensatoreigenschaften der Membran (➤ Abb. 2.15a) und des Abstands des Ruhemembranpotenzials von der Membranschwelle (u. a.) ergibt sich für verschiedene neuronale Strukturen ein **Frequenzoptimum** zur Erregungsauslösung, das sich zur selektiven Aktivierung von Nervenzellelementen, z. B. von Fasergruppen in gemischten Nerven, heranziehen lässt.

Klinik Diathermie und Elektrosmog

Diathermie Bei Wechselstromfrequenzen von 10^6 Hz und mehr treten Reizwirkungen auf Nervenzellen und Muskelfasern auch unter Einwirkung hoher Stromstärken nicht mehr auf. Solche Wechselströme werden zur Erwärmung tiefer liegender Gewebe mithilfe der sog. Diathermie herangezogen. Diese Verfahrensweise beruht darauf, dass ein Strom, der durch einen Widerstand fließt, Wärme erzeugt. Die Wärmemenge, die dabei entsteht, nimmt mit der Größe des Widerstands, mit dem Quadrat der Stromstärke und der Dauer des Stromflusses zu.

„Elektrosmog"* In unserer Zeit werden Elektrogeräte fast den ganzen Tag verwendet (z. B. Computer mit Monitor und Drucker). Durch die Stromversorgung der Geräte entstehen elektrische und magnetische Felder, die man umgangssprachlich als „Elektrosmog" bezeichnet. Energiereiche elektrische Felder können bei niederfrequenter Anwendung Nervenzellen und Muskelfasern stimulieren und bei hochfrequenter Anwendung zur Wärmebildung führen (s. Diathermie). Ebenso lassen sich magnetische Felder zur Reizung von Nervenzellen heranziehen. Bei dieser magnetischen Reiztechnik induziert ein sich rasch änderndes Magnetfeld, das z. B. außerhalb des Kopfes erzeugt wird, im Hirngewebe einen Stromfluss, der seinerseits Aktionspotenziale auslöst. Im Fall des Elektrosmogs ist nun zu berücksichtigen, dass die magnetischen Felder sehr inhomogen sind und mit zunehmender Entfernung von der Quelle stark abfallen. So beträgt die Feldstärke 30 cm von einem Farbmonitor entfernt nur noch etwa den millionsten Teil derjenigen, die zur intrakranialen Reizung notwendig ist. Es gibt bisher keinen wissenschaftlichen Nachweis, dass Elektrosmog das menschliche Hirngewebe beeinflusst.

** Dieser Abschnitt wurde unter klinischer Beratung von C. E. Elger, Bonn, erstellt.*

Lokale Erregung

Bei Verminderung des Membranpotenzials bis zur Membranschwelle werden Aktionspotenziale ausgelöst. Bei schwellen-

nahen Depolarisationen sind darüber hinaus noch Reaktionen der neuronalen Membran feststellbar, die in ➤ Abb. 2.18 beschrieben werden:

In eine Nervenzelle sind wiederum 2 Mikroelektroden zur Ableitung des Membranpotenzials (ME1) und zur Strominjektion (ME2) eingestochen (➤ Abb. 2.18a).

Bei geringer Intensität eines injizierten Stroms sind die elektrotonischen Depolarisationen und Hyperpolarisationen zunächst annähernd symmetrisch (➤ Abb. 2.18c). Wird die Reizintensität jedoch erhöht, nimmt die Depolarisation stärker an Amplitude zu als die Hyperpolarisation. Die zusätzliche Depolarisation (dunkelblaue Fläche in ➤ Abb. 2.18c) bleibt auf den engeren Bezirk der elektrotonischen Verminderung des Membranpotenzials beschränkt und wird deshalb als **lokale Erregung** oder **lokale Antwort** bezeichnet. Sie ist darauf zurückzuführen, dass in den betreffenden Arealen der Na^+-Einstrom zwar ansteigt, aber nicht ausreicht, um den K^+-Ausstrom in allen Teilen der Nervenzelle zu übertreffen. So bleibt ein Aktionspotenzial aus (s. a. ➤ Abb. 2.11 und ➤ Abb. 2.13b).

ZUSAMMENFASSUNG

Spannungsgesteuerte Ionenkanäle

Zur Erzeugung und Weiterleitung von Signalen im Nervensystem muss sich das Membranpotenzial von Neuronen ändern. Neurone verfügen über Membrankanäle, die am Ruhemembranpotenzial geschlossen und aktivierbar sind. Verringert sich das Membranpotenzial (Depolarisation) bis zu einem bestimmten Wert (Membranschwelle), ändert sich die Konformation des Kanalproteins, d. h., es entsteht eine wassergefüllte Pore in der Membran. Für kurze Zeit lassen die Kanäle dann – jeweils selektiv für Natrium- oder Kaliumionen – sehr viele Natrium- und Kaliumionen durch diese Poren passieren.

Ablauf des Aktionspotenzials

Bei Überschreiten der Membranschwelle werden zunächst Natriumkanäle geöffnet. Natriumionen strömen in die Zelle und verstärken die Depolarisierung der Zellmembran. Schließlich strömt so viel Natrium in die Zelle ein, dass das Membranpotenzial für kurze Zeit positive Werte annimmt (Overshoot). Die geöffneten Natriumkanäle gehen dann rasch in einen geschlossenen inaktivierten Zustand über. Dieser Prozess ist wesentlich für die Beendigung der Depolarisation des Neurons. Anschließend kommt es zur Repolarisation.

Die Repolarisationsphase wird hauptsächlich durch das Öffnen von Kaliumkanälen bewerkstelligt, durch die Kaliumionen aus der Zelle ausströmen, was zu einer Hyperpolarisation der Membran führt. Das Membranpotenzial wird wieder aufgebaut, und es kommt zur Beendigung des elektrischen Phänomens, das als Aktionspotenzial bezeichnet wird.

Damit weitere Aktionspotenziale ausgelöst werden können, müssen die Natriumkanäle aus ihrem geschlossenen inaktivierten Zustand wieder in den geschlossenen aktivierbaren Zustand übergeführt werden. Dies geschieht während der späten Repolarisationsphase des Aktionspotenzials. Dieser Prozess führt dazu, dass unmittelbar nach einem Aktionspotenzial auch sehr starke Depolarisationen kein weiteres Aktionspotenzial auslösen können (absolute Refraktärphase). Es schließt sich die relative Refraktärphase an, in der wieder Aktionspotenziale ausgelöst werden können. Dazu sind jedoch weitaus höhere Depolarisationsamplituden nötig als zur Auslösung des ursprünglichen Aktionspotenzials. Die Refraktärzeit begrenzt so die Wiederholungsfrequenz für neuronale Erregungen.

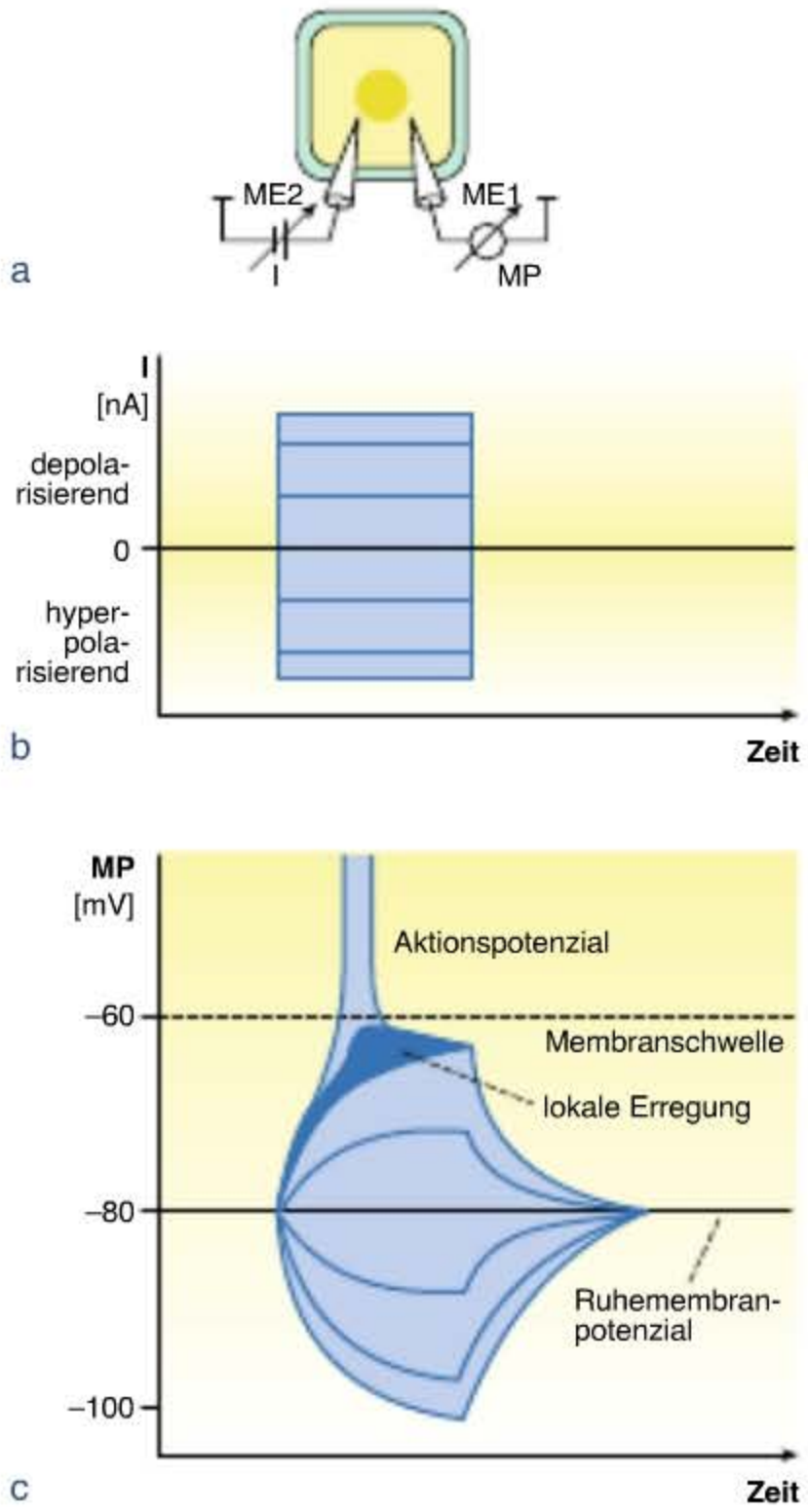


Abb. 2.18 Lokale Erregung an einer Nervenzelle.
a Versuchsaufbau: Über die Mikroelektrode ME1 wird das Membranpotenzial (MP) registriert und über die Mikroelektrode ME2 mithilfe einer externen Stromquelle (I) verändert.
b, c Zeitgleiche Registrierung der eingeleiteten Ströme (I; b) und der resultierenden Änderungen des Membranpotenzials (MP; c). Hyperpolarisierende Ströme steigender Amplitude lösen im gesamten Bereich Zunahmen des MP aus. Depolarisierende Ströme steigender Amplitude führen zunächst zu einer entsprechenden Abnahme des MP, ohne dass ein Aktionspotenzial entsteht (unterschwelliger Reiz). Im schwellennahen Bereich bewirken sie eine überproportionale Verminderung des MP (dunkelblaue Fläche, lokale Erregung) und schließlich eine Abnahme des MP, die die Membranschwelle überschreitet und damit ein Aktionspotenzial auslöst (überschwelliger Reiz).

003 IMPP-Fragen

Fragen

Wie entsteht das Aktionspotenzial?
Denken Sie bei der Beantwortung an:
- Membranschwelle,
- spannungsabhängige Membrankanäle,
- Ionenströme von Natrium- und Kaliumkanälen,
- Eigenschaften von Na- und Kaliumkanälen,
- Alles-oder-nichts-Regel,
- absolute und relative Refraktärphase.

2.3 Erregungsleitung

D. Swandulla, E.-J. Speckmann

Kasuistik

Bernd bereitet sich auf das Physikum vor. Er steht mächtig unter Zeitdruck und hat daher das Fremdkörpergefühl an 2 Zähnen des rechten Unterkiefers, das ihn seit Mitte der Woche stört, ignoriert. Jetzt, am Samstagnachmittag, pocht besonders einer der beiden Zähne unerträglich, und der kleinste Windzug löst alles besetzende Schmerzen aus. Es muss etwas geschehen. In der Ambulanz der Universitätszahnklinik ist die Diagnose bald gestellt: eine weit fortgeschrittene Entzündung des Zahnhalses. Ein sofortiger Eingriff ist erforderlich.

Zuvor schaltet der diensthabende Arzt die Schmerzempfindung im rechten Unterkiefer dadurch aus, dass er die Entstehung und so auch die Fortleitung von Aktionspotenzialen in den afferenten Nervenfasern unterdrückt, die dieses Gebiet versorgen (Leitungsanästhesie). Dazu umspült er den N. alveolaris inferior am Foramen mandibulare mit Lidocain und blockiert damit die spannungsgesteuerten Natriumkanäle.

Zur Orientierung

Die Aktionspotenziale der Nervenzellen stellen ein bioelektrisches Ereignis dar, das der Verschlüsselung und Weiterleitung von Informationen dient. Den Transport der codierten Information leisten die Nervenfasern, die mithilfe von Ionenströmen entlang der Fasermembran in der Lage sind, Aktionspotenziale weiterzuleiten.

2.3.1 Typen der Erregungsleitung

Kontinuierliche Erregungsleitung

Die bei der Erregungsleitung ablaufenden Prozesse werden im Folgenden mit großer zeitlicher Dehnung nacheinander dargestellt (➤ Abb. 2.19).

In einer Nervenfaser, die mit dem Extrazellulärraum in direkter Verbindung steht, sind an 2 Stellen Mikroelektroden eingeführt. Zunächst läuft an der linken Ableitungsstelle ein Aktionspotenzial ab (➤ Abb. 2.19a), der restliche Faserteil weist noch das Ruhemembranpotenzial auf.

Infolge des Kationeneinstroms während der Erregung hat das Potenzial an der linken Membranstelle seinen positiven Pol im Intra- und seinen negativen Pol im Extrazellulärraum. Am übrigen Faserteil liegt die umgekehrte Polung vor. Dadurch hat sich neben der Potenzialdifferenz *über der Membran* (also dem Membranpotenzial) eine zweite Potenzialdifferenz *entlang der Membran* ausgebildet. Im Intrazellulärraum hat sie ihren positiven Pol am linken Ableitungspunkt und ihren negativen Pol in den benachbarten Faserbezirken. Für den Extrazellulärraum gelten die umgekehrten Verhältnisse.

Aufgrund dieses elektrischen Felds strömen Kationen im Intrazellulärraum von der linken zur rechten Elektrodenposition und im Extrazellulärraum in umgekehrter Richtung (➤ Abb. 2.19b). Durch diese Ionenströme entlang der Nervenfasermembran kommt es zu einer elektrotonischen Depolarisation im Bereich der rechten Elektrode. Aufgrund der Kondensatoreigenschaften der Membran verhalten sich die Ströme so, als wenn Ionen die unerregte Membran von innen nach außen durchsetzen würden. Das ist jedoch bei dem steilen Anstieg der Ausgleichsströme für die betrachtete Periode tatsächlich nur unwesentlich der Fall.

Wird bei einer elektrotonischen Depolarisation im Bereich der rechten Elektrode die Membranschwelle erreicht, wird ein Aktionspotenzial ausgelöst (➤ Abb. 2.19c). Damit ist das Aktionspotenzial von der linken Membranstelle nach rechts geleitet worden.

An nicht myelinisierten Fasern wird auf diese Weise die Erregung auf die jeweils unerregten Nachbarbezirke der Nervenfaser übertragen (kontinuierliche Erregungsleitung).

MERKE

Nervenfasern ohne Myelinscheide: kontinuierliche Erregungsleitung,
Nervenfasern mit Myelinscheide: saltatorische Erregungsleitung.

Saltatorische Erregungsleitung

Ist eine Nervenfaser von Myelinscheiden umgeben (➤ Abb. 2.19 rechts), breiten sich die elektrotonischen Längsströme aufgrund des hohen Isolationswiderstands der Myelinscheiden und damit des geringen Leckstroms über die Membran bis zum nächsten Ranvier-Schnürring aus (➤ Abb. 2.19b). Dort wird die Membran wiederum bis zur Membranschwelle depolarisiert und damit ein Aktionspotenzial ausgelöst (➤ Abb. 2.19c). Die Erregung hat also die Markscheidenregion übersprungen und wird weiterhin sprunghaft von Schnürring zu Schnürring geleitet: Das Aktionspotenzial pflanzt sich bei dieser saltatorischen Erregungsleitung also schneller fort als bei der kontinuierlichen (s. a. ➤ Tab. 2.3 und ➤ Tab. 2.4).

Klinik

Multiple Sklerose (MS)* Bei der MS handelt es sich um einen multilokulären und bevorzugt um die Hirnventrikel auftretenden Zerfall der Myelinscheiden im ZNS (Entmarkungserkrankung des ZNS). Als Ursache werden viral getriggerte Immunprozesse angenommen, die die körpereigenen Markscheiden zerstören (Autoaggressionskrankheit). Durch den Myelinschei-

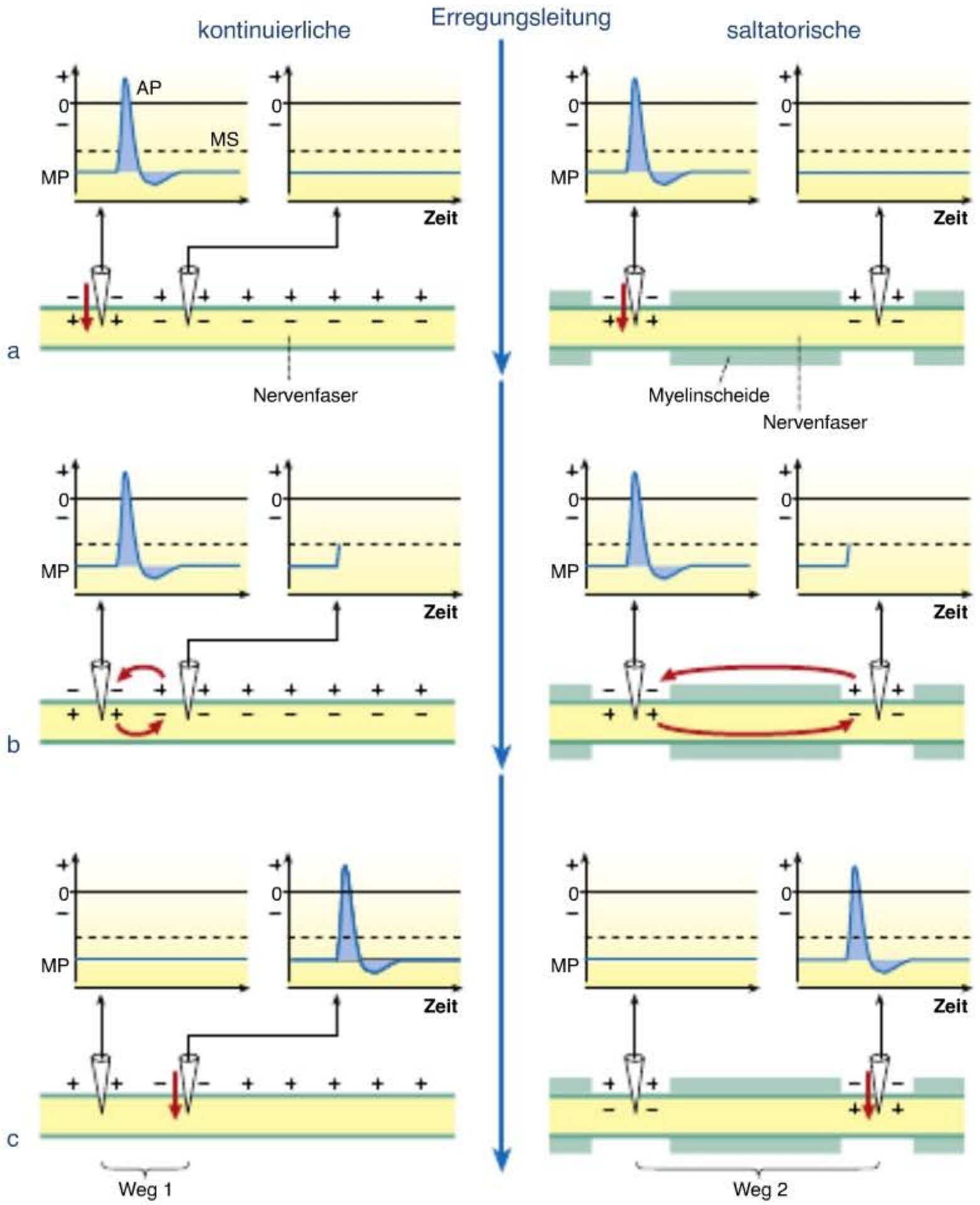


Abb. 2.19 Kontinuierliche und saltatorische Erregungsleitung an einer nicht myelinisierten (links) und myelinisierten (rechts) Nervenfaser. In derselben Zeiteinheit wird bei der kontinuierlichen Erregungsleitung der Weg 1, bei der saltatorischen Erregungsleitung der Weg 2 zurückgelegt. MP = Membranpotenzial, AP = Aktionspotenzial, MS = Membranschwelle.
a An der linken Ableitungsstelle läuft ein AP ab, am restlichen Faserteil ist das Ruhemembranpotenzial nachzuweisen. Der rote Pfeil symbolisiert die transmembranösen Kationenströme.
b An der Stelle, an der das AP abläuft, hat sich die Polung umgekehrt; somit ist eine Potenzialdifferenz entlang der Membran entstanden, der Ionenströme folgen (rote Pfeile).
c Im Bereich der rechten Elektrode entsteht durch die Ionenströme eine elektrotonische Depolarisation und, sobald die MS erreicht ist, ein AP.

denzerfall wird die Erregungsleitung verzögert (➤ Abb. 2.19) und zum Teil sogar unterbrochen. Als Folge sind Störungen in allen Teilen des Nervensystems möglich (Visusstörung, Augenmuskellähmungen, spastische Lähmungen der Extremitäten, Ataxie, Blasenstörungen, Demenz). Als ein Leitsymptom gilt die Latenzverlängerung der visuell evozierten Potenziale, die Folge der Retrobulbärneuritis des N. opticus ist (➤ Kap. 5.1.1).

Die MS verläuft in Schüben. Der akute Schub wird mit einer Cortisonstoßtherapie behandelt. Auch mehrere immunmodulatorische Medikamente werden zur Schubprophylaxe eingesetzt (z. B. Interferon-β). Eine begleitende krankengymnastische Heilbehandlung ist unverzichtbar.

** Dieser Abschnitt wurde unter klinischer Beratung von E. B. Ringelstein, Münster, erstellt.*

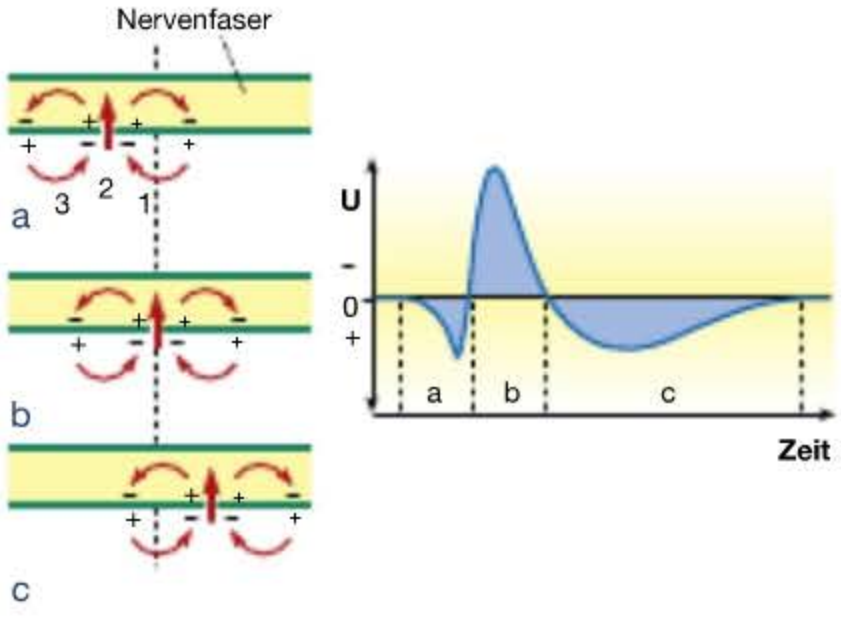


Abb. 2.20 Extrazelluläre Potenzialentstehung bei der Erregungsleitung an einer Nervenfaser. Die Pfeile markieren die transmembranösen (2) und elektrotonischen (1, 3) Kationenströme. Die Polung des extrazellulären Potenzials hängt davon ab, ob der Ionenstrom unter der Registrierelektrode (Position an der senkrechten gestrichelten Linie) faserauswärts oder fasereinwärts gerichtet ist [2.4].
a Der vorauseilende elektrotonische Längsstrom erreicht die Elektrode, dabei fließen positive Ionen auf die Registrierelektrode zu, sodass eine positive Potenzialschwankung entsteht.
b Auf Höhe der Registrierelektrode findet der Kationeneinstrom statt, und positive Ionen fließen von der Registrierelektrode weg. Es entstehen negative Potenzialschwankungen.
c Während des nachfolgenden elektrotonischen Längsstroms fließen wieder positive Ionen auf die Registrierelektrode zu, sodass erneut eine positive Potenzialschwankung entsteht.

2.3.2 Extrazelluläre Potenziale

Extrazelluläre Potenzialentstehung

An einer Membranstelle, über die eine Erregung läuft, lassen sich aufeinander folgend 3 Ströme feststellen (➤ Abb. 2.20):

- Zunächst tritt der dem Aktionspotenzial vorauseilende elektrotonische Längsstrom auf, der sich wie ein Auswärtsstrom positiver Ionen verhält (1 in ➤ Abb. 2.20a).
- Darauf folgt der Einwärtsstrom von Na^+ während des Aktionspotenzials (2 in ➤ Abb. 2.20a).
- Die Folge wird durch einen weiteren Auswärtsstrom beschlossen. Er besteht wiederum in einem elektrotonischen Längsstrom von der bereits repolarisierten zur erregten Membranstelle (3 in ➤ Abb. 2.20a).

Im Gegensatz zum ersten Auswärtsstrom kann der zweite Auswärtsstrom in der Regel nur eine geringe depolarisierende Wirkung entfalten, da die Permeabilität für K^+ während der Repolarisationsphase des Aktionspotenzials noch erhöht ist (s. a. ➤ Abb. 2.11).

Alle diese Ionenströme führen im Extrazellulärraum zu komplexen Potenzialänderungen, die dort mithilfe von Elektroden abgegriffen werden können.

Extrazellulär registrierte Aktionspotenziale haben eine erheblich geringere Amplitude als intrazellulär abgeleitete. Das liegt v. a. am elektrischen Kurzschluss, den das umgebende Gewebe verursacht. Mit geeigneten Anordnungen sind jedoch die Aktionspotenziale von Nerven- und auch von Muskelfasern zuverlässig als Elektroneurogramm (ENG) und Elektromyogramm (EMG) zu registrieren.

Extrazelluläre Registrierung der Erregung: bipolare und unipolare Ableitung

Bipolare Ableitung Erregungen können extrazellulär registriert werden, wenn *zwei* Elektroden direkt an eine Nerven- oder Muskelfaser angelegt werden (➤ Abb. 2.21):

- Befinden sich die beiden Ableitungselektroden E1 und E2 an 2 unerregten Stellen der Nervenfaser, ist keine Potenzialdifferenz nachweisbar.
- Wird das eine Ende der Faser durch einen elektrischen Reiz (St) erregt, breitet sich das ausgelöste Aktionspotenzial in Form einer Erregungswelle über die gesamte Faser aus.
- Wenn diese Welle an der Elektrode E1 vorbeiläuft, zeigt das Registrierinstrument eine Potenzialdifferenz an (a1), die sich wieder zurückbildet, wenn sich das Aktionspotenzial zwischen den beiden Ableitungselektroden befindet (a2).
- Sobald die Erregungswelle den Faseranteil unter der Elektrode E2 durchläuft, ergibt sich erneut eine Potenzialdifferenz zur inzwischen wieder unerregten Stelle unter der Elektrode E1.
- Aufgrund der Polung des Registrierinstruments hat der Ausschlag in der Registrierung die Richtung gewechselt (a3).

Berücksichtigt man nur die negative Potenzialschwankung, die bei der Erregungsausbreitung mit hoher Amplitude im Extrazellulärraum entsteht (➤ Abb. 2.20), erhält man als Ausdruck einer einzelnen Erregungswelle insgesamt ein **diphasisches Aktionspotenzial** (➤ Abb. 2.21a4). Die Komponenten dieses Aktionspotenzials können in Abhängigkeit von der Länge der Erregungswelle und der Elektrodendistanz voneinander getrennt sein (➤ Abb. 2.21a4) oder unmittelbar ineinander übergehen (➤ Abb. 2.21b).

Wird die Erregungsleitung zwischen den Elektroden E1 und E2 z. B. durch eine Verletzung unter Erhaltung der Gewebekontinuität blockiert, so ergibt sich statt des diphasischen ein **monophasisches Aktionspotenzial** (➤ Abb. 2.21c).

Unipolare Ableitung Aktionspotenziale vom monophasischen Typ erhält man auch – wiederum unter alleiniger Be-

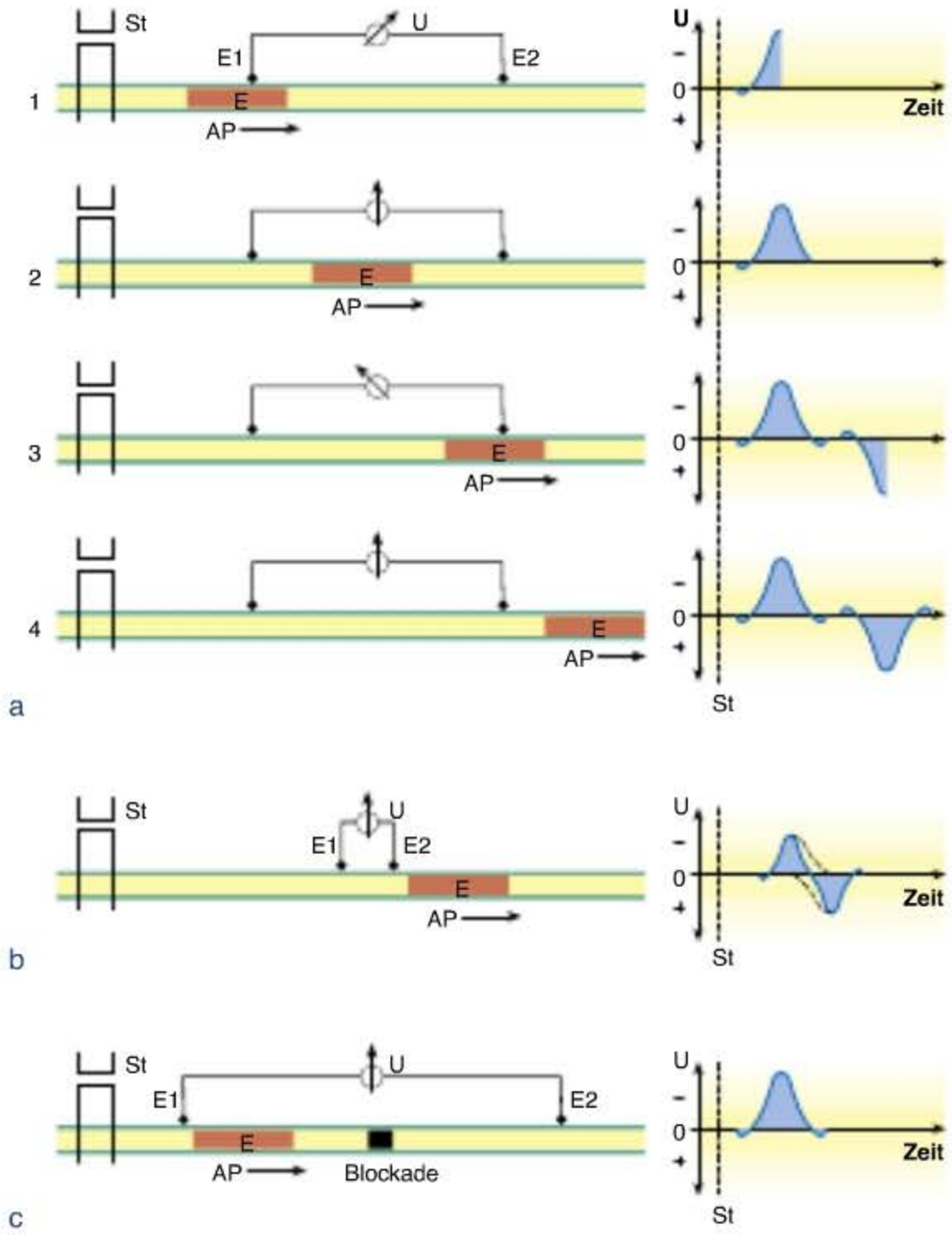


Abb. 2.21 Extrazelluläre Potenzialableitung an einer Nervenfaser. St = Elektroden zur elektrischen Stimulation, E1, E2 = Ableitungselektroden, die mit einem Instrument zur Registrierung der elektrischen Spannung (U) verbunden sind. Die rote Fläche E entspricht der Erregungswelle (Aktionspotenzial = AP), die in Pfeilrichtung über die Nervenfaser läuft. Im rechten Bildteil sind die AP, die durch das Registrierinstrument angezeigt werden, als Funktion der Zeit dargestellt und dem aktuellen Verlauf der Erregungswelle im linken Bildteil zugeordnet. Die gestrichelte Senkrechte gibt den Zeitpunkt der Reizung an [1.1].
a Registrierung von 2 monophasischen Potenzialen entgegengesetzter Polung, die das Bild eines diphasischen Potenzials ergeben (1–4).
b Ist der Abstand der Ableitungselektroden kleiner als die räumliche Ausbreitung der Erregungswelle, wird die Erregung vorübergehend von beiden Elektroden erfasst (gestrichelte Potenziale im rechten Bildteil. Daraus resultiert in jedem Fall ein biphasisches Potenzial.
c Bei Blockade der Erregungsleitung wird die Erregung nur noch durch eine Elektrode direkt abgeleitet. Es entsteht nur ein monophasisches Potenzial.

rücksichtigung der Hauptkomponente des extrazellulären Potenzials (➤ Abb. 2.20) –, wenn sich nur *eine* Ableitungselektrode an der erregungsleitenden Struktur befindet (**differente** Elektrode), die andere Elektrode dagegen weit entfernt vom Ort der Erregungsentstehung – d. h. im vorliegenden Fall von der Nervenfaser – lokalisiert ist (**indifferente** Elektrode).

2.3.3 Leitungsgeschwindigkeit von Nervenfasern

MERKE

Die Geschwindigkeit, mit der sich ein Aktionspotenzial über eine Nervenfaser ausbreitet, hängt von mehreren Faktoren ab. Unter diesen kommt der Amplitude des Na^+-Einstroms bei der Erregung, dem Faserdurchmesser und der Höhe des Membranwiderstands besondere Bedeutung zu:

- Je höher der Na^+-Einstrom, d. h., je größer der Strom zur Depolarisation benachbarter Membranabschnitte,
- je größer der Faserdurchmesser, d. h., je geringer der intrazelluläre Widerstand,
- je höher der Membranwiderstand, d. h., je schlechter der Strom über die Membran fließen kann,
- desto schneller entwickelt sich die elektrotonische Depolarisation, desto länger wird die Faserlängskonstante λ und desto größer ist die Leitungsgeschwindigkeit.

Einteilung der Nervenfasern Nervenfasern kann man unter Berücksichtigung morphologischer Kriterien, der Leitungsgeschwindigkeit und der funktionellen Einbindung in mehrere Gruppen differenzieren:

- Die Einteilung von **Erlanger und Gasser** (➤ Tab. 2.3) umfasst sensorische (afferente), somatomotorische und vegetative (efferente) Fasern und unterscheidet die Gruppen A, B und C. Die Gruppe A ist noch in die Untergruppen α, β, γ und δ aufgeteilt.
- Neben dieser Einteilung wird auch vielfach die Klassifizierung nach **Lloyd und Hunt** (➤ Tab. 2.4) verwendet, die nur sensorische Fasern erfasst. Dabei werden Fasern der Gruppen I–IV differenziert. Die Gruppen I–III entsprechen

Tab. 2.3 Einteilung der Nervenfasern nach Erlanger und Gasser [2.4].

Faserdurchmesser	Fasergruppe	Leitungsgeschwindigkeit (etwa)	Funktion
3–20 µm	Aα	80–120 m/s	motorische Impulse, afferente Impulse von Muskelspindeln und Sehnenorganen
	β	60 m/s	Berührungsimpulse der Haut
	γ	40 m/s	efferente Impulse zu den kontraktilen Abschnitten der intrafusalen Muskelfasern
	δ	20 m/s	Impulse von Mechanorezeptoren, Kalt-, Warm- und Schmerzrezeptoren der Haut (rasche Schmerzfasern)
1–3 µm	B	10 m/s	präganglionäre vegetative Fasern
1 µm (marklos)	C	1 m/s	postganglionäre vegetative Fasern und afferente Fasern des Grenzstrangs, Impulse von Mechano-, Kalt- und Warmrezeptoren, langsame Schmerzfasern

Tab. 2.4 Einteilung der Nervenfasern nach Lloyd und Hunt.

Faserdurchmesser	Fasergruppe	Leitungsgeschwindigkeit (etwa)	Funktion
13 µm	I	80–120 m/s	Ia: afferente Impulse von Muskelspindeln Ib: afferente Impulse von Sehnenorganen
9 µm	II	60 m/s	Berührungsimpulse der Haut
3 µm	III	15 m/s	afferente Impulse von tiefen Mechanorezeptoren des Muskels
1 µm (marklos)	IV	1 m/s	langsame Schmerzfasern

im Wesentlichen dem Fasertyp A nach Erlanger und Gasser und die Gruppe IV dem Typ C.

2.3.4 Stofftransport in Nervenfasern (intraaxonaler Transport)

Stofftransport Die Axone von Nervenzellen dienen mit ihrer erregbaren Membran nicht nur der Fortleitung von bioelektrischen Signalen und damit dem Transport von Informationen, sondern mit ihrem schlauch- oder röhrenförmigen Intrazellulärraum auch dem Transport von Stoffen. Da Axone mehr als einen Meter lang werden können, liefe der Stofftransport insbesondere bei großen Molekülen viel zu langsam ab, wenn er nur über Diffusionsvorgänge vermittelt würde; daher ist daneben auch von anderen Prozessen mit speziellen Trägermechanismen auszugehen.

Transportformen Der Stofftransport ist prinzipiell schnell, langsam, anterograd (vom Zellkörper zur Axonendigung gerichtet) und retrograd (von der Axonendigung zum Zellkörper gerichtet) möglich:

- Der schnelle anterograde Transport erreicht eine Geschwindigkeit von bis zu 40 cm pro Tag. Als Transportmedium dienen Vesikel und Ribosomen, die an Tubuli und Filamenten entlang transportiert werden. Dabei wird ATP verbraucht.
- Der langsame anterograde Transport bewegt Komponenten des Zellskeletts sowie Enzyme mit einer Geschwindigkeit von 0,1–0,5 cm/d.
- Der retrograde Transport (bis zu 20 cm/d) ist in noch nicht endgültig geklärter Weise für die Aufrechterhaltung der Eiweißsynthese im Zellkörper von Bedeutung.

Klinik Intraaxonaler Transport und seine Störungen

Störungen des intraaxonalen Transports* Durch Schadstoffe und durch Stoffwechselstörungen kann der intraaxonale Transport eingeschränkt werden. Dadurch sind viele unterschiedliche Erkrankungen des Nervensystems möglich:

- Bei einer **Blockade des schnellen anterograden Transports** treten v. a. in der Skelettmuskulatur denervationsähnliche Veränderungen auf. Dazu gehören unwillkürliche Kontraktionen einzelner Faserbündel eines Muskels (faszikuläre Zuckungen). Gleichzeitig werden die betroffenen Muskelfasern auch außerhalb der Endplattenregion gegenüber Acetylcholin empfindlich.
- Bei einem **Ausfall des retrograden Transports** fehlen Stoffe, die für die Aufrechterhaltung von Struktur und Funktion der Neurone von Bedeutung sind. Daher fallen die Axone von der Peripherie her aus und gehen schließlich unter (sog. „dying back"). Dadurch werden sensorisches, motorisches und vegetatives Nervensystem in ihrer Funktion gestört (Polyneuropathie). Die Symptome beginnen distal und schreiten langsam nach proximal fort.

Beförderung von Krankheitserregern durch intraaxonalen Transport* Viren können offensichtlich intraaxonal transportiert werden. Gelangt z. B. das **Herpes-simplex-Virus** in die Haut, wird es von Nervenfasern aufgenommen und in ihnen zum ZNS transportiert. So kann der retrograde Transport

eine Rolle bei der Entstehung entzündlicher Neuropathien spielen. Es wird vermutet, dass das **Poliovirus**, das die Poliomyelitis („Kinderlähmung") auslöst, ebenfalls über Nervenfasern in das ZNS gelangt, dort den Untergang von Neuronen bewirkt und so schließlich zu ausgeprägten Lähmungen führt. In ähnlicher Weise soll das **Toxin des Tetanusbazillus** über Nervenfasern in das Vorderhorn des Rückenmarks gelangen, wo es Hemmungsprozesse an den α-Motoneuronen unterdrückt. Dadurch kommt es zu einer exzessiv gesteigerten Grundspannung der Skelettmuskulatur.

** Dieser Abschnitt wurde unter klinischer Beratung von E. B. Ringelstein, Münster, erstellt.*

ZUSAMMENFASSUNG

Aktionspotenziale, die der Verschlüsselung und Weiterleitung von Informationen dienen, werden mithilfe von Ionenströmen (Kationen) entlang der Nervenfasermembran weitergeleitet. Die Kationen folgen dabei elektrischen Feldern – im Intrazellulärraum und Extrazellulärraum in entgegengesetzter Richtung – und führen bei Erreichen der Membranschwelle zu einer Fortleitung des Aktionspotenzials entlang der Faser.

Typen der Erregungsleitung

In nicht myelinisierten Fasern wird auf diese Weise die Erregung auf die jeweils unerregten Nachbarbezirke der Nervenzellfaser übertragen (kontinuierliche Erregungsleitung). In myelinisierten Fasern breiten sich Längsströme aufgrund des hohen Isolationswiderstandes der Myelinscheiden und des damit verringerten Leckstroms über die Membran bis zum nächsten sog. Ranvier-Schnürring aus. Dort wird die Membran wieder bis zur Membranschwelle depolarisiert und ein Aktionspotenzial ausgelöst. Die Erregung selbst hat somit die Markscheidenregion übersprungen und wird weiterhin sprunghaft von Schnürring zu Schnürring geleitet. Bei dieser saltatorischen Erregungsleitung breitet sich das Aktionspotenzial wesentlich schneller aus als bei der kontinuierlichen.

Leitungsgeschwindigkeit

Es können Nervenfasern mit unterschiedlicher Leitungsgeschwindigkeit unterschieden werden. Die Geschwindigkeit, mit der sich ein Aktionspotenzial entlang einer Nervenfaser ausbreitet, hängt von der Amplitude des Natriumeinwärtsstroms bei der Erregung, dem Faserdurchmesser und der Höhe des Membranwiderstandes ab. Je größer die Faserlängskonstante λ ist, desto schneller ist die Leitungsgeschwindigkeit der Nervenfaser.

Fragen

Wie lassen sich Nervenfasern unterteilen?
Denken Sie bei der Beantwortung an:
- Myelinscheide,
- kontinuierliche und saltatorische Erregungsleitung,
- extrazelluläre Potenzialentstehung,
- Leitungsgeschwindigkeit.

004 IMPP-Fragen

2.4 Erregungsübertragung

D. Swandulla, E.-J. Speckmann

Kasuistik

Es ist Frühjahr, der Schnee ist verschwunden, das erste Grün taucht an Bäumen und Sträuchern auf. Die Sonne scheint – Eduard und Marie entschließen sich an ihrem freien Tag zu einer Spritztour. Nach ein paar Kilometern lässt Eduard spontan das Verdeck herunter. Die Luft ist herrlich, der Wind streicht ihm über Kopf und Hals, das Paar genießt die Fahrt. Wieder zu Hause angekommen, verlässt Eduard mit kühnem Schwung den Wagen – und bemerkt sofort, dass er seinen Kopf nicht mehr frei bewegen kann; die kleinste Drehung nach links verursacht starke Schmerzen.

So endet der Frühlingstag beim Hausarzt. Der verordnet ein schmerzlinderndes Medikament und fügt Diazepam hinzu, ein Benzodiazepin. Damit steigert er die Effektivität von GABA-Rezeptoren im ZNS und senkt so das gesteigerte Erregungsniveau, das für die schmerzhafte Verspannung entscheidend mitverantwortlich ist.

Zur Orientierung

Informationen werden im Nervensystem in Sequenzen von Aktionspotenzialen verschlüsselt und über Nervenfasern weitergeleitet. Zur Verarbeitung müssen die Informationen auf andere Neurone und Effektorzellen übertragen werden. Bei der Erregungsübertragung sind verschiedene Mechanismen möglich. Meist setzen ankommende Aktionspotenziale aus den Endstrukturen der vorgeschalteten Nervenfasern sog. Überträgerstoffe (Transmitter) frei, wodurch in den nachgeschalteten Zellen Ionenströme über die Zellmembran und damit Membranpotenzialänderungen ausgelöst werden.

2.4.1 Formen der Erregungsübertragung

Informationen werden von einer Nervenzelle auf eine andere über **Synapsen** weitergegeben (➔ Kap. 1.1), die sich nach morphologischen und funktionellen Kriterien in 2 Typen differenzieren lassen:

- Elektrische Synapse: Prä- und postsynaptische Anteile sind über Proteine (sog. Connexine) direkt miteinander verbunden (➔ Abb. 2.22a). Die **Connexine** bilden tunnelartige Verbindungen, durch die Ionen und niedermolekulare Substanzen von einer Zelle in die andere gelangen. Solche Verbindungen werden **Gap Junctions** genannt. Die Erregung wird durch elektrotonische Ströme über die Kontaktstruktur übertragen.
- Chemische Synapse: Die Membranen der prä- und postsynaptischen Struktur sind durch den synaptischen Spalt voneinander getrennt (➔ Abb. 2.22b). Die Erregung wird durch chemische Substanzen vermittelt.

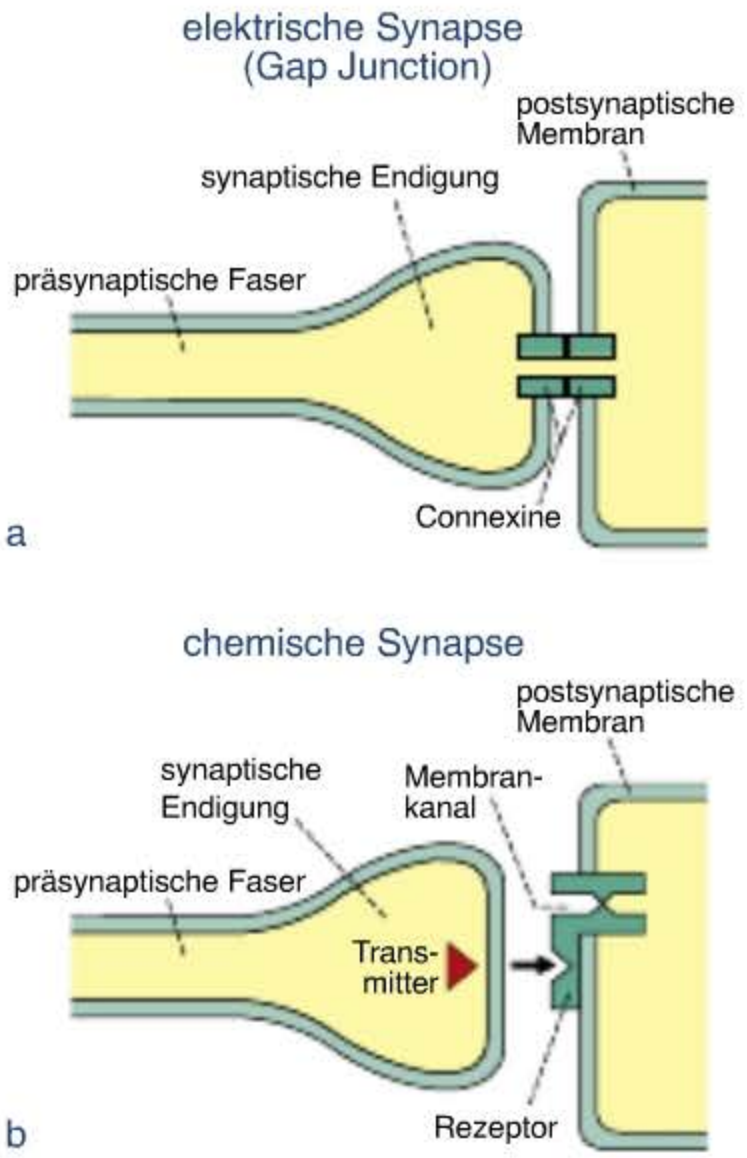


Abb. 2.22 Synapsentypen.
a Elektrische Synapse: Prä- und postsynaptische Anteile sind über Proteine (sog. Connexine) direkt miteinander verbunden.
b Chemische Synapse: Aus der präsynaptischen Faser wird ein Transmitter freigesetzt, der sich am postsynaptischen Neuron mit einem Rezeptor an einem Membrankanal verbindet. Der Transmitter-Rezeptor-Komplex steuert die Öffnung des Membrankanals.

2.4.2 Transmitter und Transmitter-Rezeptor-Komplex

Synthese, Freisetzung und Inaktivierung von Transmittern

Der **Transmitter** ist die chemische Substanz, die die Erregung von der präsynaptischen Struktur zur postsynaptischen Membran überträgt. Er wird in der präsynaptischen Struktur synthetisiert und überwiegend in Vesikeln gespeichert (➤ Abb. 2.23). Nur ein kleiner Teil der Überträgersubstanz liegt frei in der präsynaptischen Endstruktur.

Eine über die präsynaptische Faser laufende Erregung depolarisiert die synaptische Endstruktur. Dadurch steigt die intrazelluläre Ca^{2+}-Konzentration, und der Transmitter wird aus dem Endknopf in den synaptischen Spalt freigesetzt (➤ Abb. 2.23). Die Transmittersubstanz verbindet sich mit spezifischen Eiweißkörpern in der Membran des postsynaptischen Neurons. Die den Transmitter aufnehmenden Moleküle werden **Membranrezeptoren** oder einfach **Rezeptoren** genannt. Sie

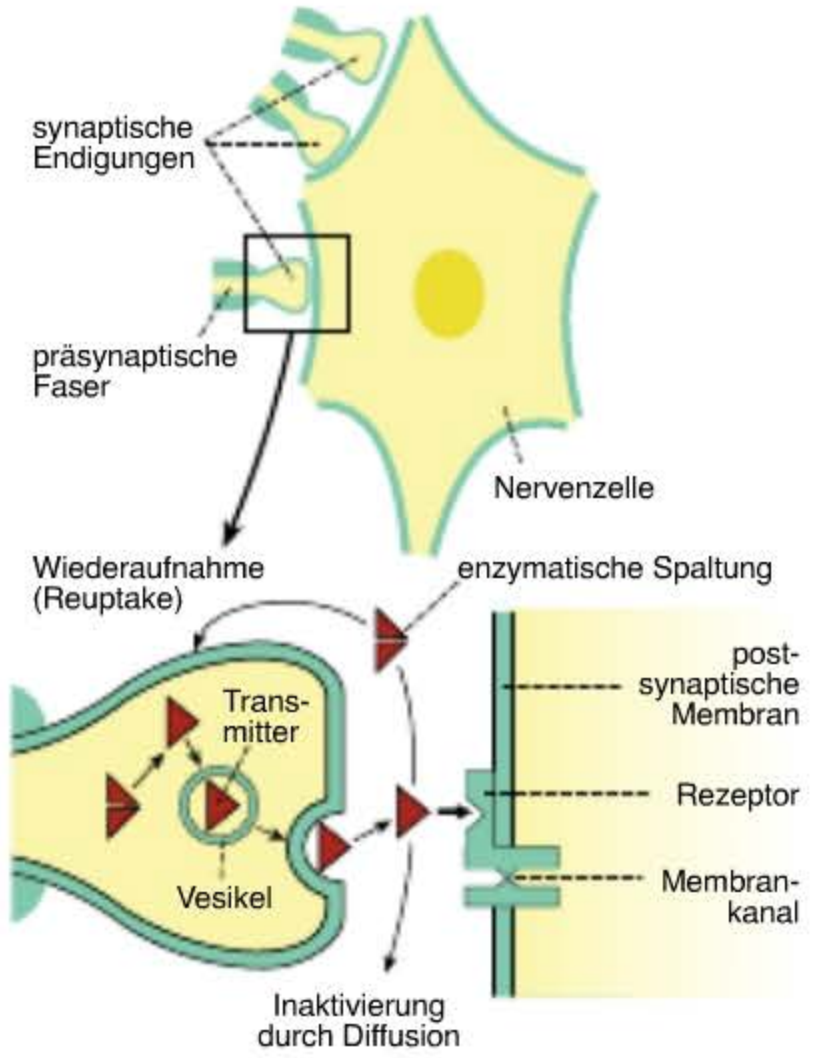


Abb. 2.23 Transmitter an einer chemischen Synapse. Der Transmitter wird in der präsynaptischen Faser synthetisiert, größtenteils in Vesikeln gespeichert und freigesetzt. Er bindet am spezifischen Rezeptor der postsynaptischen (subsynaptischen) Membran und wird schließlich durch Diffusion oder enzymatische Spaltung inaktiviert. Der Transmitter selbst oder seine Abbauprodukte werden teilweise in die präsynaptische Faser rücktransportiert [2.5].

sind funktionell direkt mit Membrankanälen gekoppelt oder aktivieren intrazelluläre Botenstoffsysteme.

Nach der Rezeptorbindung wird der Transmitter inaktiviert (➤ Abb. 2.23). Diese **Inaktivierung** ist durch eine enzymatische Spaltung möglich oder auch dadurch, dass der Transmitter aus dem Synapsenbereich herausdiffundiert. Der Zyklus wird häufig abgeschlossen, indem der Transmitter oder seine Abbauprodukte in die präsynaptische Struktur zurücktransportiert werden.

Wirkungen des Transmitter-Rezeptor-Komplexes auf assoziierte Ionenkanäle

Kanaltyp Durch die Anlagerung des Transmitters an den Membranrezeptor wird der mit dem Rezeptor verbundene Membrankanal geöffnet. Dieser Typ von Membrankanal, dessen Leitfähigkeit durch Transmittersubstanzen bestimmt wird, wird als **liganden- oder transmittergesteuerter Kanal** bezeichnet. Somit verfügt die neuronale Membran also neben den Ionenkanälen, die für die Entstehung des Ruhemembranpotenzials (➤ Kap. 2.1.2) und die Generierung von Aktionspotenzialen (➤ Kap. 2.2.1) verantwortlich sind – zumindest vom funktionellen Standpunkt aus gesehen –, über einen dritten Typ von Membrankanälen.

Tab. 2.5 Rezeptortypen für Glutamat und GABA mit einigen ihrer wichtigsten Agonisten und Antagonisten sowie ihrer Wirkung auf Ionenströme und Zellmetabolismus (metabotrope Wirkung).

Transmitter	Rezeptortypen	Wirkung		Agonist	Antagonist
		Ionenströme	Gesamtwirkung		
Glutamat	NMDA-Rezeptor	↑ für Na^+, K^+, Ca^{2+}	depolarisierend (exzitatorisch)	N-Methyl-D-Aspartat	APV
	AMPA-Rezeptor	↑ für Na^+, K^+, (Ca^{2+})		AMPA	CNQX
	Kainat-Rezeptor	↑ für Na^+, K^+		Kainat	CNQX
	metabotroper Glutamatrezeptor		Metabolismus	tACPD	MCPG
GABA	$GABA_A$-Rezeptor	↑ für Cl^-	hyperpolarisierend (inhibitorisch)	Muscimol	Bicucullin, Picrotoxin
	$GABA_B$-Rezeptor	↑ für K^+		Baclofen	Saclofen
	$GABA_C$-Rezeptor	↑ für Cl^-		CACA	TPMPA, Picrotoxin

AMPA = α-Amino-3-Hydroxy-5-Methylisoxazol-4-Propionsäure; tACPD = trans-(±)-1-Amino-1,3-Cyclopentandicarbonsäure; APV = 2-Amino-5-Phosphovaleriansäure; CNQX = 6-Cyano-7-Nitroquinoxalin-2,3-Dion; MCPG = α-Amino-4-Carboxy-α-Methylphenylessigsäure; CACA = cis-4-Aminocrotonsäure; TPMPA = (1,2,5,6-Tetrahydropyridin-4-yl) Methylphosphinsäure

MERKE

Ligandengesteuerte Ionenkanäle weisen eine hohe **Spezifität** für Transmitter sowie eine hohe **Selektivität** für die durch den geöffneten Kanal hindurchströmenden Ionen auf. Kanäle dieses Typs erhalten ihre Bezeichnung nach ihrem Hauptliganden (z. B. Glutamat- oder GABA-Kanal; ➤ Tab. 2.5).

Aufbau Der ligandengesteuerte Kanal (z. B. einer nikotinergen Acetylcholinsynapse, ➤ Abb. 2.24a) besteht unter funktionellen Gesichtspunkten aus einem Rezeptor zur Aufnahme des Transmitters und einer Ionophore zur Leitung des Ionenstroms. Häufig wird die Bezeichnung „Rezeptor" für beide Strukturen verwendet. Das gesamte Rezeptor-Kanal-Molekül setzt sich aus 5 Untereinheiten (2 α, β, γ, δ) zusammen, diese wiederum aus 4 Segmenten (M1–M4), die in die Membran eingelagert sind und über extra- und intrazelluläre Aminosäurenketten ineinander übergehen (s. a. ➤ Kap. 2.2.1 und ➤ Abb. 2.10a). Zwei der Untereinheiten sind identisch (α-Untereinheiten). Sie besitzen die Bindungsstellen für Acetylcholin.

Funktionszustände Bei den ligandengesteuerten Ionenkanälen sind mindestens 3 Funktionszustände möglich (➤ Abb. 2.24b):

- Die Kanäle können **geschlossen** und durch Bindung eines Transmitters aktivierbar sein.
- Die Kanäle können durch Bindung eines Transmitters **geöffnet** sein.
- Die Kanäle können während der Bindung eines Transmitters wieder geschlossen und nicht aktivierbar, also dem Transmitter gegenüber unempfindlich, d. h. **desensitisiert,** sein.

Mechanismen der Kanalöffnung durch einen Transmitter-Rezeptor-Komplex

Prinzipien Die Membrankanäle können durch einen Transmitter-Rezeptor-Komplex grundsätzlich auf 2 Wegen geöffnet werden:

- Direkte Wirkung (➤ Abb. 2.25a): Der Rezeptor ist Bestandteil des Kanalproteins (**ionotroper** Rezeptor). Offensichtlich ändert sich die Konformation der Kanalproteine, was zu einer – sehr schnellen – Öffnung des Membrankanals führt. Ebenso hat eine Ablösung des Transmitters vom Rezeptor eine unmittelbare Schließung des Membrankanals zur Folge. So wirkt z. B. GABA, wenn es sich mit dem $GABA_A$-Rezeptor verbindet.
- Indirekte Wirkung (➤ Abb. 2.25b): Der Transmitter-Rezeptor-Komplex (**metabotroper** Rezeptor) aktiviert in einem ersten Schritt ein guanosintriphosphatbindendes Protein (G-Protein). Über intrazelluläre Botenstoffe (sog. **Second Messenger**) werden spezifische Phosphorylierungsvorgänge stimuliert, die schließlich zur Kanalöffnung führen.

Second Messenger Als Second Messenger sind z. B. das unter der Einwirkung der Adenylatcyclase aus ATP gebildete cAMP (➤ Abb. 2.25b1) oder Phosphoinositole (➤ Abb. 2.25b2) wirksam. Der Transmitter Noradrenalin wirkt über cAMP, wenn er sich mit dem sog. Noradrenalin-β-Rezeptor verbindet, und über den Phosphoinositolzyklus, wenn er sich mit dem Noradrenalin-α_1-Rezeptor verbindet (➤ Kap. 18.2).

MERKE

Die Kontrolle von Membrankanälen über Second-Messenger-Systeme trägt entscheidend zur funktionellen Plastizität des Nervensystems bei.

2.4.3 Postsynaptische Potenziale

Exzitatorische und inhibitorische postsynaptische Potenziale

Postsynaptisches Potenzial Durch die transmittergesteuerte Öffnung von Membrankanälen entstehen transmembranöse Ionenströme (postsynaptische Ströme, Postsynaptic Currents,

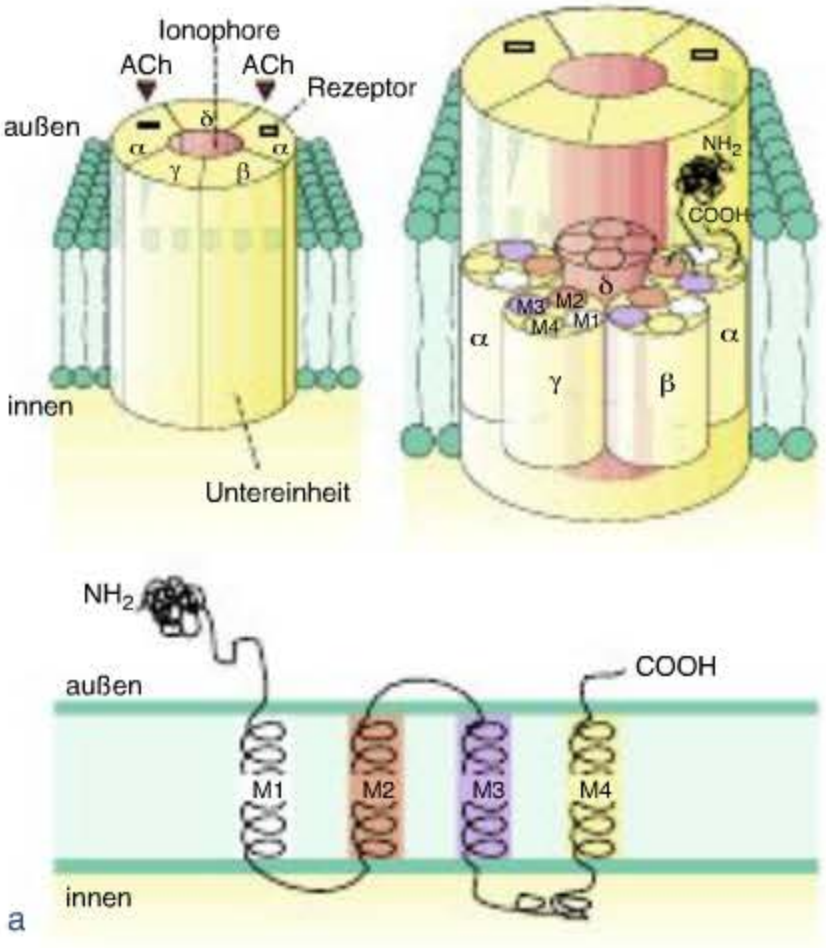


Abb. 2.24 Ligandengesteuerter Ionenkanal, Bau und Funktion (s. a. ➤ Abb. 2.10) [2-6].
a Molekularer Aufbau des postsynaptischen Anteils einer nikotinergen Acetylcholin(ACh)-Synapse. Oben links ist der Gesamtkanal mit den Untereinheiten α bis δ dargestellt, oben rechts die Untereinheiten vergrößert mit den Segmenten M1 bis M4. In der unteren Zeile ist eine Untereinheit „aufgefaltet".
b Funktionszustände eines ligandengesteuerten Ionenkanals.

PSCs). Sie führen zu einer Polarisationsänderung der „subsynaptischen" Membran, die sich über elektrotonische Ströme auf die umliegenden postsynaptischen Membranabschnitte ausdehnt. Diese Änderungen des Membranpotenzials werden als postsynaptische Potenziale (PSPs) bezeichnet.

MERKE

Das veränderte Membranpotenzial der postsynaptischen Membran wird als postsynaptisches Potenzial bezeichnet.

Die Polung der postsynaptischen Potenziale hängt von der ionalen Zusammensetzung der synaptischen Ströme und damit von der Richtung des dominierenden Stroms ab.

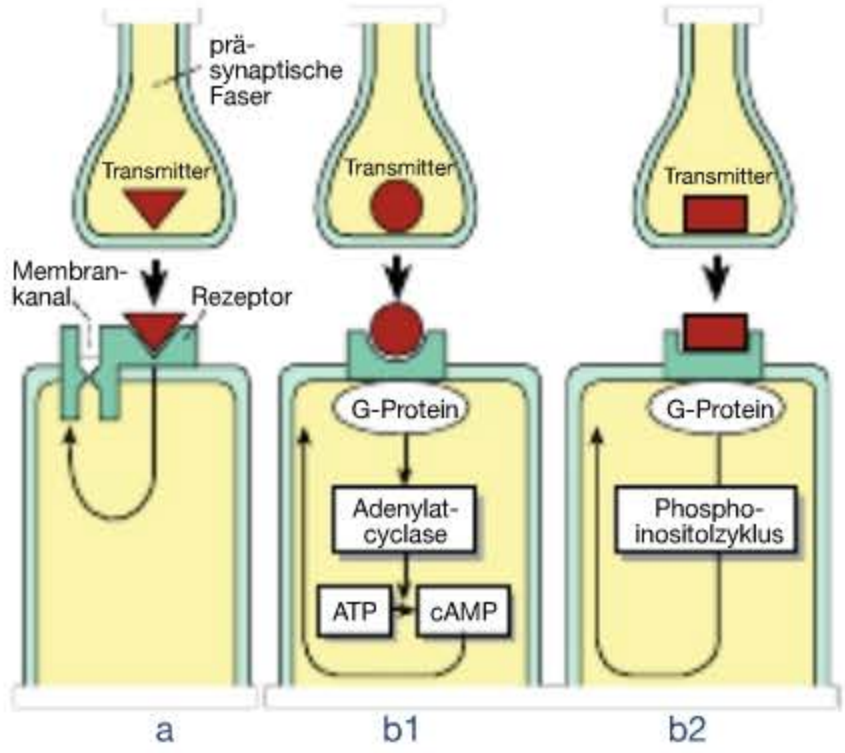


Abb. 2.25 Wirkung eines Transmitter-Rezeptor-Komplexes auf einen Membrankanal. G-Protein = guanosintriphosphatbindendes Protein.
a Direkte Wirkung, der Rezeptor ist Bestandteil des Kanalproteins.
b Indirekte Wirkung, die über cAMP (b1) oder Phosphoinositol (b2) vermittelt wird.

Dabei ergeben sich 2 Typen von postsynaptischen Potenzialen:

- exzitatorische (erregende) postsynaptische Potenziale (EPSP),
- inhibitorische (hemmende) postsynaptische Potenziale (IPSP).

EPSP Bei den EPSP werden durch den Transmitter-Rezeptor-Komplex Kanäle geöffnet, die für Na^+ und K^+ permeabel sind (➤ Abb. 2.26a). Bei einem Ruhemembranpotenzial von etwa −70 mV strömt Na^+ aufgrund des Konzentrationsgradienten und des elektrischen Felds mit einem hohen Druck in die Nervenzelle ein (s. a. ➤ Abb. 2.4), K^+ dagegen fließt nur in einem relativ geringen Maße aus der Zelle heraus, da sich das Ruhemembranpotenzial nahe am K^+-Gleichgewichtspotenzial befindet (s. a. ➤ Abb. 2.2 und ➤ Abb. 2.4). Rechnet man nun den depolarisierenden Na^+-Einstrom gegen den hyperpolarisierenden K^+-Ausstrom auf, überwiegt der Na^+-Einstrom. Es liegt also ein Nettoeinwärtsstrom von Kationen vor, der die sub- und postsynaptischen Membrananteile depolarisiert. Daher wird er **exzitatorischer postsynaptischer Strom (EPSC)** genannt. Da sich damit das Membranpotenzial der Membranschwelle nähert und demzufolge die Auslösung eines Aktionspotenzials wahrscheinlicher wird, bezeichnet man synaptische Depolarisationen als **exzitatorische (erregende) postsynaptische Potenziale (EPSP)**. Synaptische Verbindungen, an denen EPSP ausgelöst werden, werden **exzitatorische Synapsen** genannt.

IPSP Bei diesem Typ der synaptischen Übertragung werden Kanäle für K^+ oder Cl^- geöffnet (➤ Abb. 2.26b). Durch den daraus resultierenden K^+-Ausstrom oder Cl^--Einstrom werden die sub- und postsynaptischen Membrananteile hyperpolarisiert. Der Strom wird entsprechend **inhibitorischer postsynaptischer Strom (IPSC)** genannt. Das Membranpotenzial ent-

fernt sich durch die Hyperpolarisation von der Membranschwelle, und ein Aktionspotenzial wird unwahrscheinlicher; man bezeichnet deshalb synaptische Hyperpolarisationen als **inhibitorische (hemmende) postsynaptische Potenziale (IPSP).** Synaptische Verbindungen, an denen IPSP ausgelöst werden, werden **inhibitorische Synapsen** genannt.

MERKE

Synaptische Depolarisationen werden als exzitatorische postsynaptische Potenziale (EPSP) bezeichnet, synaptische Hyperpolarisationen als inhibitorische postsynaptische Potenziale (IPSP).

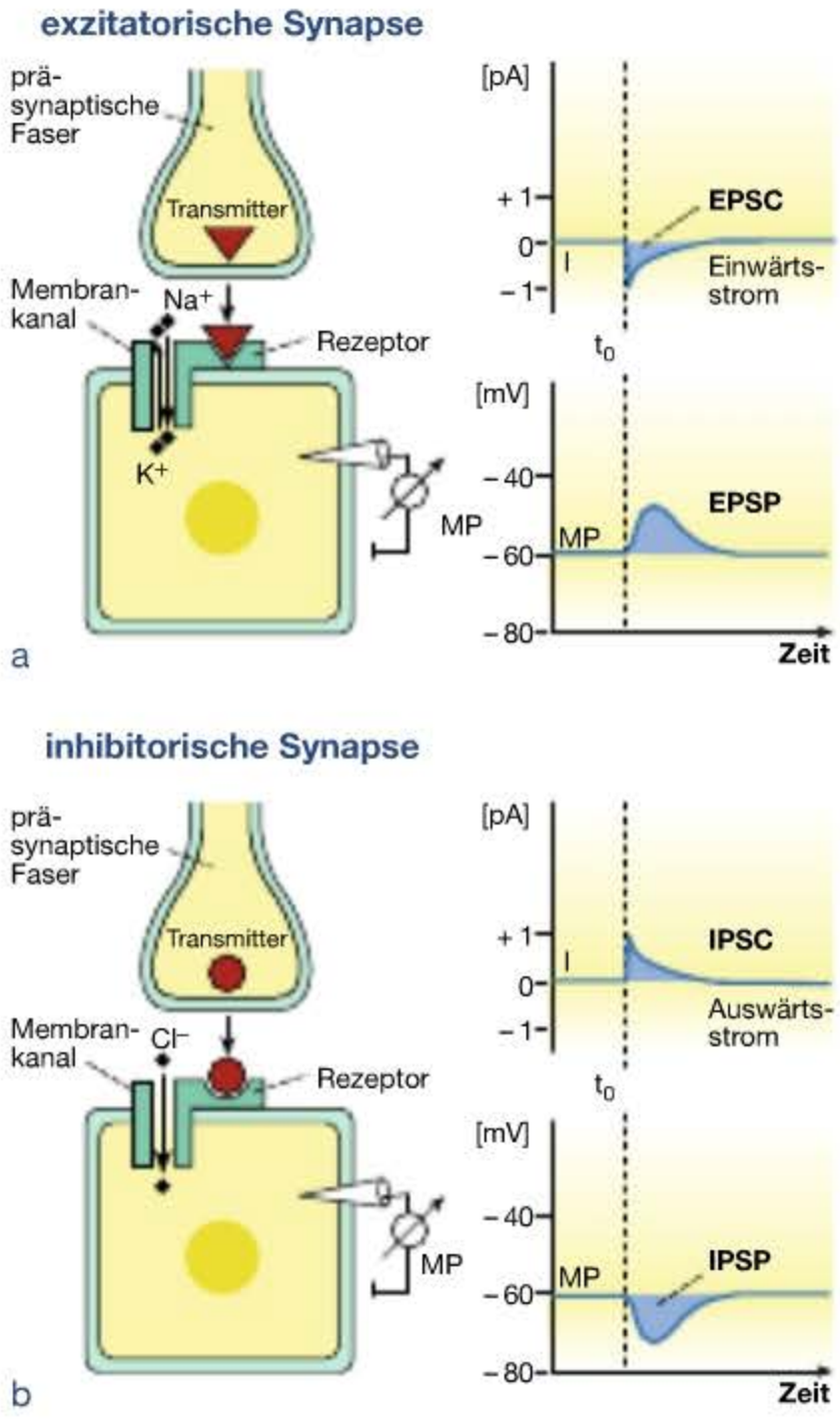


Abb. 2.26 Typen von postsynaptischen Potenzialen. Das Membranpotenzial (MP) des postsynaptischen Neurons wird mit einer Mikroelektrode registriert und ist im rechten Bildteil als Funktion der Zeit dargestellt. Zum Zeitpunkt t_0 bindet der Transmitter an den Rezeptor.
a Ionenströme und Potenziale an einer exzitatorischen Synapse; EPSC = exzitatorischer postsynaptischer Strom (current), EPSP = exzitatorisches postsynaptisches Potenzial.
b Ionenströme und Potenziale an einer inhibitorischen Synapse; IPSC = inhibitorischer postsynaptischer Strom (current), IPSP = inhibitorisches postsynaptisches Potenzial.

Gesamtströme bei ligandengesteuerten Ionenkanälen

Das Öffnungs- und Schließungsverhalten einzelner ligandengesteuerter Ionenkanäle lässt sich mit der Patch-Clamp-Registrierung erfassen (s. a. ➤ Abb. 2.6 und ➤ Abb. 2.12). Dazu werden einzelne Kanäle durch die Patch-Elektrode umschlossen und bei konstanter Spannung an ihrer Außenseite mit einem Transmitter in Kontakt gebracht (➤ Abb. 2.27a).

Nach Applikation des Transmitters öffnen sich die Kanäle pulsförmig (➤ Abb. 2.27b). Registriert man die Ströme von verschiedenen Kanälen, zeigt sich, dass das Muster von Öffnung und Schließung unterschiedlich ist und auch bei einem einzelnen Kanal bei mehreren aufeinander folgenden Transmitterapplikationen variiert. Addiert man jedoch die Ströme auf, die bei einer Transmitterapplikation durch mehrere Kanäle fließen, ergibt sich als Summe ein Gesamtstrom (➤ Abb. 2.27c), der unter vergleichbaren Bedingungen immer einen ähnlichen Verlauf zeigt. Dabei entspricht ein einwärts gerichteter Gesamtstrom einem EPSC (➤ Abb. 2.26a), ein auswärts gerichteter einem IPSC (➤ Abb. 2.26b).

Abhängigkeit der EPSP und IPSP vom Membranpotenzial

Die Intensität transmittergesteuerter Ionenströme und damit die Amplitude postsynaptischer Potenziale wird bei gegebenem Membranwiderstand durch die treibenden Kräfte für die beteiligten Ionen bestimmt (s. a. ➤ Abb. 2.4 und ➤ Abb. 2.9). Die Ausprägung postsynaptischer Potenziale hängt damit vom Ausgangsmembranpotenzial ab:

- Die Amplitude der EPSP nimmt mit sinkendem Membranpotenzial ab; bei ca. –10 mV kehrt sich ihre Polarität um (EPSP-Gleichgewichtspotenzial, E_{EPSP}).
- Die Amplitude der IPSP ist bei niedrigen Membranpotenzialen groß und nimmt mit steigendem Membranpotenzial ab; bei ca. –80 mV kehrt sich ihre Polarität um (IPSP-Gleichgewichtspotenzial, E_{IPSP}; s. a. ➤ Abb. 2.9).

Insgesamt treten synaptische Exzitationen bei Hyperpolarisationen und synaptische Inhibitionen bei Depolarisationen der Neurone in den Vordergrund.

Abhängigkeit der EPSP und IPSP vom Transmitter

MERKE

Die Polarität postsynaptischer Potenziale wird durch die Kombination von Transmitter-Rezeptor-Komplex und Ionenselektivität der assoziierten Membrankanäle bestimmt.

Im ZNS wirken Substanzen wie **Acetylcholin** und **Glutaminsäure** exzitatorisch. Inhibitorisch wirken dagegen **GABA** (v. a. in rostralen Anteilen des ZNS), **Glycin** (v. a. in kaudalen Anteilen des ZNS), **Serotonin** (5-Hydroxytryptamin, 5-HT) und **Dopamin**. Dabei wird die Wirkung im Einzelnen durch verschiedene Rezeptortypen bestimmt (➤ Tab. 2.5).

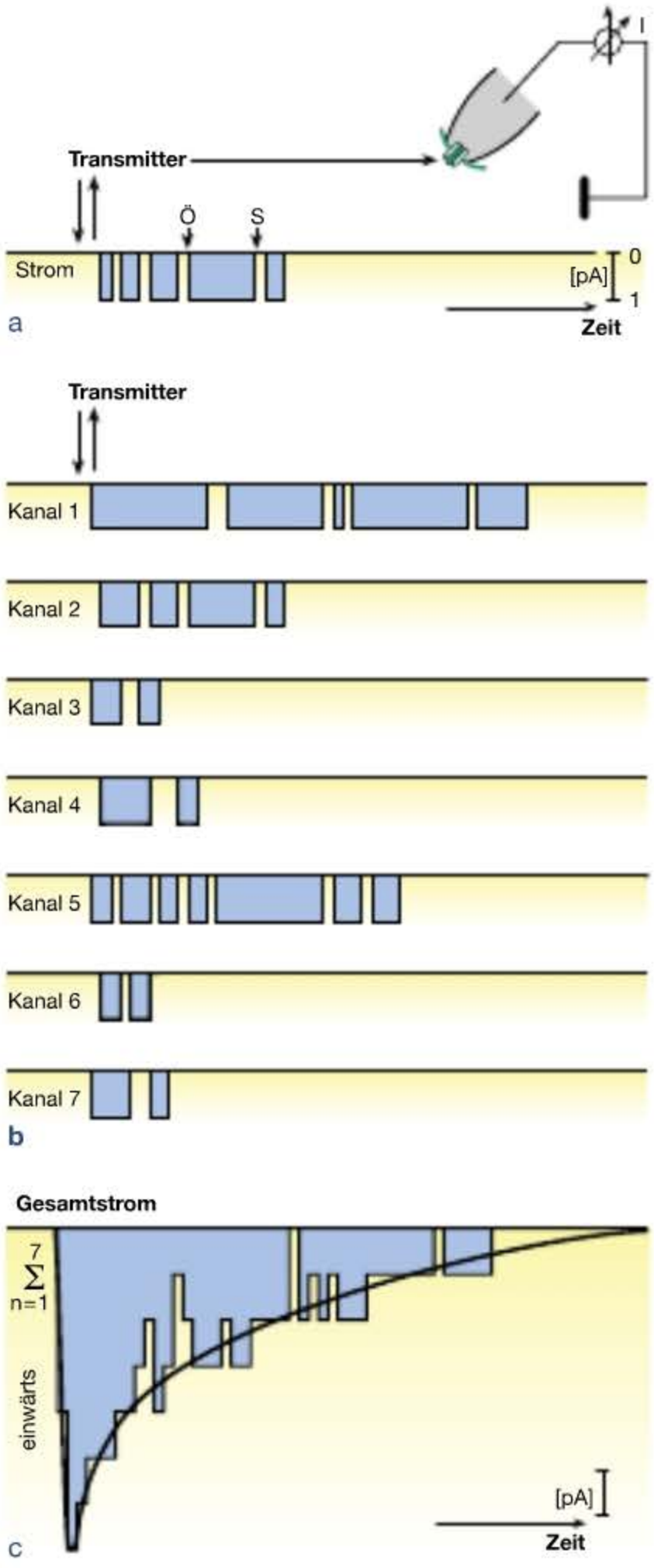


Abb. 2.27 Bestimmung des Gesamtstroms an ligandengesteuerten Ionenkanälen. Ö = Öffnung, S = Schließung des Kanals [2.6].
a Messanordnung. Einem Membranflecken (Patch) wird ein konstantes Membranpotenzial aufgezwungen. Dann wird ein Transmitter an die Außenseite appliziert, und die durch diese Applikation ausgelösten Membranströme werden gemessen.
b Ströme durch 7 Kanäle, die durch den Transmitter geöffnet werden.
c Addition der Ströme durch die 7 Kanäle zu einem einwärts gerichteten Gesamtstrom.

Im peripheren Nervensystem entfalten einige dieser Substanzen – in Abhängigkeit von der Rezeptor-Kanal-Kombination – an den Zielzellen sowohl eine exzitatorische als auch eine inhibitorische Wirkung.

Klinik **Exzitotoxizität***

Exzitotoxizität bei Epilepsie Bei einer exzessiven Steigerung der Erregung im Neuronenverband, wie sie z. B. bei großen und lang anhaltenden epileptischen Anfällen vorkommt, können Nervenzellen untergehen. Dieser toxische Effekt einer „Übererregung" ist offensichtlich auf die Wirkung exzitatorischer Transmitter (Exzitotoxizität) zurückzuführen.

Glutamat In den Neuronennetzen des ZNS gehört Glutamat zu den wichtigsten exzitatorischen Transmittern. Wenn die Konzentration von Glutamat im Extrazellulärraum und damit die Aktivierung der entsprechenden Rezeptoren (➔ Tab. 2.5) einen kritischen Wert überschreitet, gehen die Nervenzellen unter. Die Konzentration von extrazellulärem Glutamat kann bei einer Übererregung ansteigen, aber auch, wenn die Gliazellen weniger Glutamat aufnehmen (➔ Kap. 2.6), z. B. bei einer metabolischen Erschöpfung oder wenn die extrazelluläre K^+-Konzentration infolge einer zerebralen Durchblutungsstörung (Hirnischämie) oder einer Hirnblutung ansteigt.

NMDA-Rezeptor und Calcium Für die zellschädigende Wirkung von Glutamat ist in erster Linie der NMDA-Rezeptor verantwortlich. Wird er aktiviert, diffundiert neben Na^+ auch Ca^{2+} in die Zelle (➔ Tab. 2.5). Wenn nun – durch die hohe Glutamatkonzentration bedingt – mehr Ca^{2+} in die Zellen hineinströmt als heraustransportiert wird, werden die Neurone schließlich mit Ca^{2+} überladen. Dadurch werden Kaskaden von enzymatischen Reaktionen angestoßen, die u. a. zum Abbau von Strukturproteinen und zur Auflösung der Zellmembran führen.

**Dieser Abschnitt wurde unter klinischer Beratung von O.W. Witte, Jena, erstellt.*

2.4.4 Aspekte der Erregungsübertragung

Synapsenlokalisation

Synaptische Kontakte sind über die gesamte Oberfläche einer Nervenzelle verteilt. Man unterscheidet zwischen axodendritischen, axosomatischen und axoaxonalen Synapsen (s. a. ➔ Abb. 1.1c). Für die Funktion der Synapsen ist wichtig:

- Membrankanäle, die für die Generierung von Aktionspotenzialen verantwortlich sind, befinden sich überwiegend im Bereich des Somas und des Axons.
- Aufgrund des elektrotonischen Potenzialabfalls (➔ Abb. 2.15b) nimmt die funktionelle Wirkung der Synapsen mit der Entfernung vom Soma ab.

MERKE

Somanahe Synapsen haben im Hinblick auf die Auslösung von Aktionspotenzialen die größte Effizienz. Synapsen in entfernten Dendriten beeinflussen dagegen die Auslösung neuronaler Erregungen nur geringfügig.

Post- und präsynaptische Hemmung

Postsynaptische Hemmung Die durch IPSP ausgelösten Hemmungen werden an der postsynaptischen Membran wirksam. Man fasst sie daher unter dem Begriff „postsynaptische Hemmung" zusammen.

Präsynaptische Hemmung Daneben gibt es einen anderen Hemmungstyp, der an der präsynaptischen Membran angreift. Diese präsynaptische Hemmung beruht auf einer verminderten Freisetzung exzitatorischer Transmitter und wurde bisher vor allem im Rückenmark gefunden. Hier konnte die präsynaptische Depolarisation von primär afferenten Fasern abgeleitet werden („primäre afferente Depolarisation", PAD).

Mechanismen der präsynaptischen Hemmung

Das morphologische Substrat dieser Hemmungsform besteht in „Synapsen an Synapsen" (➤ Abb. 2.28). Die präsynaptischen Fasern 1 und 2 in ➤ Abb. 2.28 werden elektrisch stimuliert (St1, St2), gleichzeitig wird das Membranpotenzial aus den Endformationen der präsynaptischen Fasern (MP1 und MP2) sowie aus dem postsynaptischen Neuron (MP3) abgeleitet. Eine isolierte Reizung der Faser 1 bei St1 löst eine Erregung aus, die bis in die synaptische Endformation fortgeleitet wird (MP1). Im postsynaptischen Neuron entwickelt sich ein typisches EPSP (MP3). Wird die Faser 2 bei St2 gereizt, ergibt sich an der Endformation der Faser 1 eine Depolarisation (MP1), im postsynaptischen Neuron fehlt jede Reaktion (MP3). Bei einer Reizung der Faser 2 (St2) mit unmittelbar nachfolgender Aktivierung der Faser 1 (St1) ist das Aktionspotenzial der synaptischen Endstruktur 1 (MP1) aufgrund des verminderten Membranpotenzials an Amplitude und Steilheit reduziert (s. a. ➤ Abb. 2.13a). Da das Ausmaß der Transmitterfreisetzung von der Änderung des Membranpotenzials abhängt, wird in diesem Fall von der

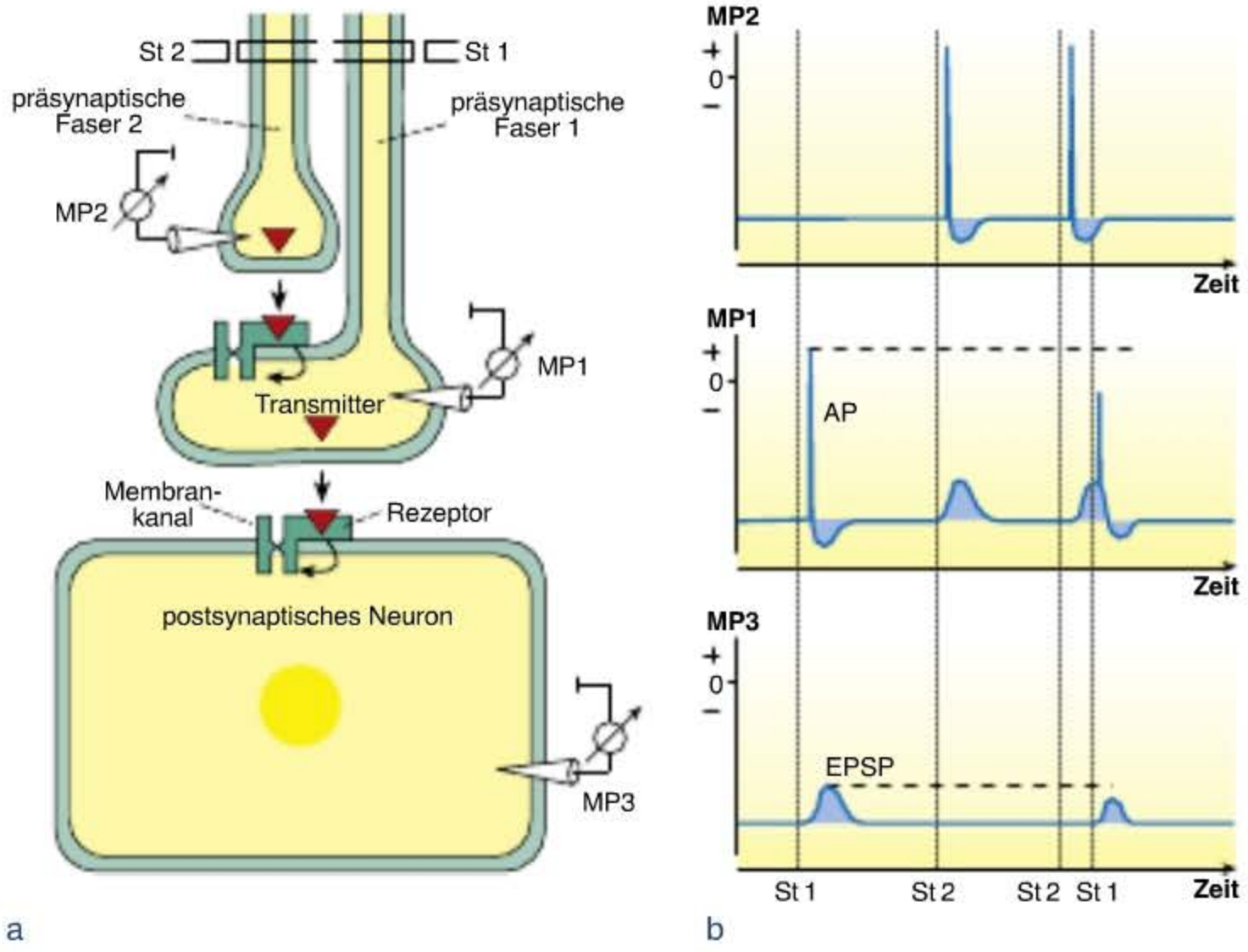


Abb. 2.28 Mechanismus der präsynaptischen Hemmung.

a Präsynaptische Faser 1 mit Endformation und postsynaptisches Neuron mit einer Rezeptor-Kanal-Struktur. Die präsynaptische Faser 2 bildet mit der Endformation der präsynaptischen Faser 1 ebenfalls einen synaptischen Kontakt („Synapse an Synapse"). St1 und St2: Elektroden zur elektrischen Stimulation. MP1–3: Registrierung des Membranpotenzials an den Endformationen der präsynaptischen Fasern und am postsynaptischen Neuron.

b Membranpotenziale (MP1–3), die durch die entsprechenden Registrieranordnungen im Teil a erfasst werden. St1: Eine isolierte Reizung der präsynaptischen Faser 1 löst in deren Endstruktur ein Aktionspotenzial (AP, MP1) aus, das im postsynaptischen Neuron ein exzitatorisches postsynaptisches Potenzial (EPSP) hervorruft. St2: Eine isolierte Reizung der präsynaptischen Faser 2 löst in deren Endstruktur ein AP aus (MP2), das in der Endstruktur der präsynaptischen Faser 1 ein EPSP hervorruft (MP1). Im postsynaptischen Neuron entsteht dabei keine Änderung des Membranpotenzials (MP3). St2 und St1: Wird zunächst die Faser 2 und kurze Zeit danach die Faser 1 gereizt, kann aufgrund der Depolarisation (während des EPSP) in der Endformation der Faser 1 nur ein AP geringer Amplitude und Steilheit entstehen. Dadurch werden aus der Endformation der Faser 1 weniger Transmitter freigesetzt und demzufolge im postsynaptischen Neuron ein EPSP ausgelöst, dessen Amplitude im Vergleich zu einer isolierten Reizung der Faser 1 wesentlich geringer ist.

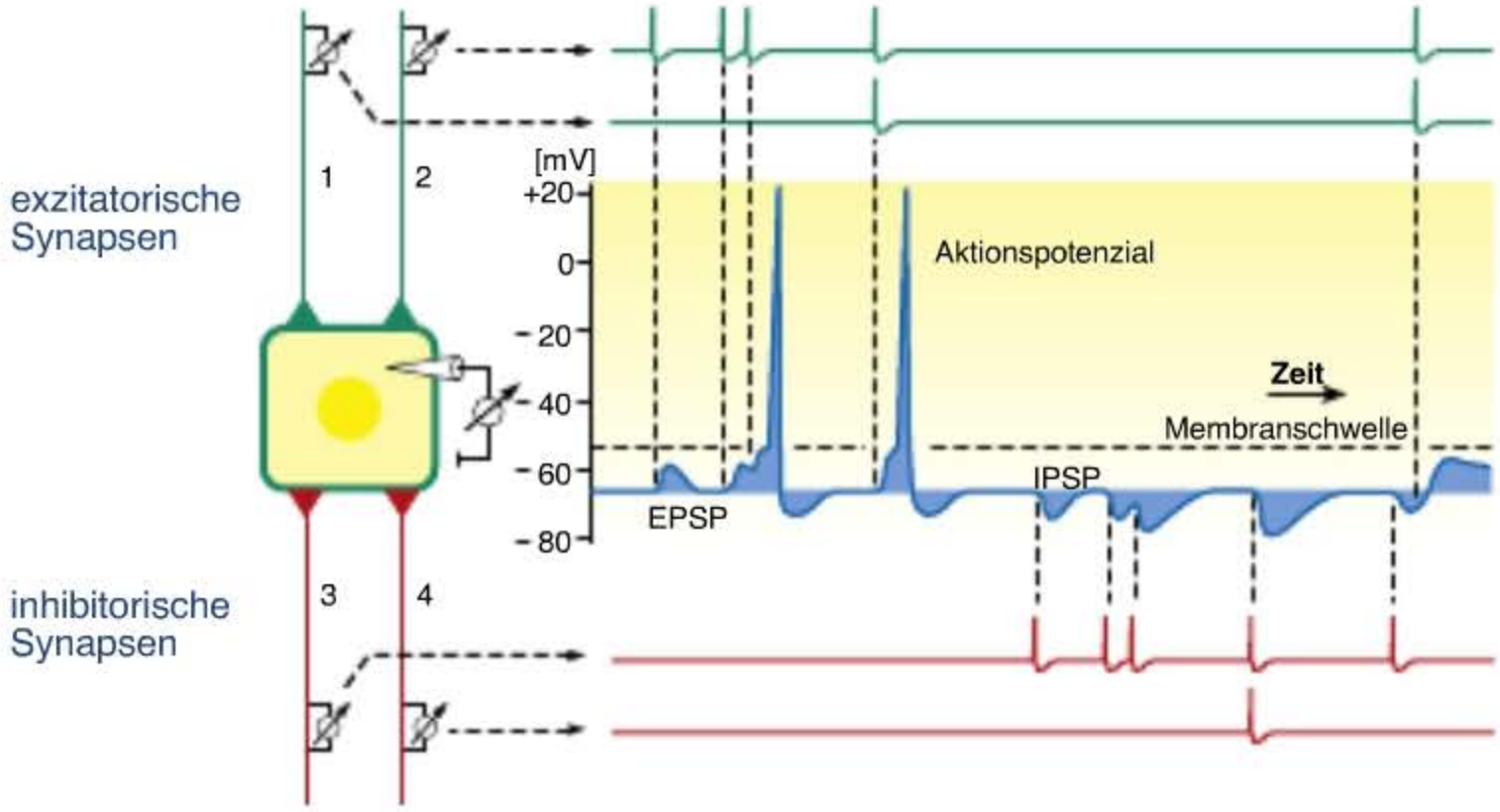


Abb. 2.29 Summation und Interaktionen von EPSP und IPSP. Zeitliche und räumliche Summation von exzitatorischen (EPSP) und inhibitorischen postsynaptischen Potenzialen (IPSP) sowie Interaktionen von EPSP und IPSP. An einem postsynaptischen Neuron bilden die Fasern 1 und 2 exzitatorische, die Fasern 3 und 4 inhibitorische Synapsen. Die Aktionspotenziale, die sich über die Fasern 1–4 den zugehörigen Synapsen nähern, werden mithilfe von extrazellulären Elektroden abgeleitet [1.1].

Endformation der Faser 1 eine *geringere* Transmittermenge freigesetzt. Dementsprechend nimmt das EPSP im postsynaptischen Neuron ab (MP3). Durch eine gekoppelte Aktivierung der Fasern 1 und 2 wird die synaptische Exzitation des postsynaptischen Neurons, die über die Faser 1 vermittelt wird, reduziert.

Zeitliche und räumliche Summation von EPSP und IPSP

Für die Informationsverarbeitung im Nervensystem ist die Möglichkeit der Summierung postsynaptischer Potenziale durch ein Neuron von herausragender Bedeutung (➤ Abb. 2.29).

Zeitliche Summation (zeitliche Bahnung) Läuft über Faser 2 in ➤ Abb. 2.29 ein Aktionspotenzial (AP), entsteht im postsynaptischen Neuron ein EPSP, das aber die Membranschwelle nicht erreicht. Somit entsteht kein AP. Folgt jedoch in derselben Faser ein zweites AP so schnell, dass das erste EPSP noch nicht beendet ist, addieren sich die postsynaptischen Potenziale zu einer größeren synaptischen Depolarisation, die nun die Membranschwelle erreicht und ein AP auslöst. In diesem Fall bestimmt das Zeitintervall zwischen 2 präsynaptischen AP auf einer Faser die Summation; deshalb wird dieser Mechanismus als zeitliche Summation oder auch als zeitliche Bahnung („für die Erregungsübertragung") bezeichnet.

Räumliche Summation (räumliche Bahnung) Derselbe Effekt kann auch dadurch entstehen, dass 2 und mehr exzitatorische Synapsen gleichzeitig oder mit einer kleinen Zeitverzögerung aktiviert werden. Ein solcher Fall liegt vor, wenn nahezu gleichzeitig je ein AP über die Fasern 1 und 2 in ➤ Abb. 2.29 läuft. Die Summation wird hier also dadurch hervorgerufen, dass mehrere voneinander getrennte Synapsen gleichzeitig aktiviert werden. Da damit die räumliche Ausdehnung des Membranareals zunimmt, in dem synaptische Ströme eingeschaltet werden, wird dieser Mechanismus als räumliche Summation oder als räumliche Bahnung bezeichnet.

MERKE

In der Regel liegen an einem postsynaptischen Neuron simultan zeitliche und räumliche Summationen vor. Summationen lassen sich sowohl für EPSP als auch für IPSP nachweisen. Durch eine Summation von IPSP kann das Membranpotenzial natürlich nur bis zum Gleichgewichtspotenzial dieser postsynaptischen Potenziale (E_{IPSP}) zunehmen.

Interaktionen von EPSP und IPSP

„Verrechnet" werden nicht nur postsynaptische Potenziale desselben Typs, sondern auch postsynaptische Potenziale entgegengesetzter Polarität: Entsteht durch eine gleichzeitige Aktivierung der Fasern 1 und 2 in ➤ Abb. 2.29 ein EPSP, wird durch räumliche Summation die Membranschwelle überschritten und ein AP ausgelöst. Geht den EPSP jedoch durch Aktivierung der Faser 3 ein IPSP unmittelbar voraus, wird die Membranschwelle nicht erreicht, und die AP in den Fasern 1 und 2 werden durch das postsynaptische Neuron nicht fortgeleitet. Die Information wird also nicht oder zumindest nicht in der ursprünglichen Form weitergegeben.

ZUSAMMENFASSUNG

Formen der Erregungsübertragung

Die entlang einer Nervenfaser fortgeleiteten Aktionspotenziale bringen elektrische Informationen zum Faserende, von wo die eintreffenden Signale auf andere Neurone oder Effektorzellen übertragen werden müssen. Die Strukturen dieser Zell-Zell-Kommunikation werden unter dem Oberbegriff Synapsen zusammengefasst. Synapsen besitzen einen präsynaptischen Anteil (präsynaptische Endigung) und einen postsynaptischen Anteil, der sich in der Membran des nachgeschalteten Neurons befindet. Es lassen sich morphologisch und funktionell 2 Typen von Synapsen unterscheiden:

- Bei elektrischen Synapsen (Gap Junctions) sind prä- und postsynaptische Seite durch Proteine (Connexine) direkt miteinander verbunden. Die Connexine bilden tunnelartige Strukturen, durch die Ionen und niedermolekulare Substanzen von einer Zelle in die andere gelangen. Ihren Namen haben elektrische Synapsen erhalten, weil die Erregung bei diesen Synapsen durch elektrotonische Ströme übertragen wird.
- Bei chemischen Synapsen sind Prä- und Postsynapse durch einen Spalt voneinander getrennt. Die Erregung wird durch chemische Substanzen (Transmitter) übertragen, die in der präsynaptischen Endigung gespeichert sind. In chemischen Synapsen wird die in der präsynaptischen Endigung einlaufende Erregung in ein chemisches Signal transformiert.

Transmitter und Transmitter-Rezeptor-Komplex

Durch die Depolarisation der präsynaptischen Endigung kommt es zu einem Einstrom von Calciumionen über spannungsabhängige Calciumkanäle und damit zu einem Anstieg der präsynaptischen Calciumkonzentration. Dieser Mechanismus trägt entscheidend zur Ausschüttung der Transmitter- oder Überträgerstoffe in den synaptischen Spalt bei.

Die Transmitter können von spezifischen Rezeptoren in der postsynaptischen Membran gebunden werden. Sie sind entweder funktionell direkt mit Membrankanälen gekoppelt (ionotrope Rezeptoren) oder aktivieren intrazelluläre Botenstoffsysteme (metabotrope Rezeptoren).

Der Transmitter wird in der präsynaptischen Struktur synthetisiert und überwiegend in Vesikeln gespeichert. Nachdem er ausgeschüttet wurde und an den postsynaptischen Rezeptor gebunden hat, wird er inaktiviert, indem er entweder enzymatisch gespalten wird (Acetylcholin) oder aus dem synaptischen Spalt herausdiffundiert (z. B. Glutamat). Häufig wird die Überträgersubstanz auch durch Transportproteine wieder in die präsynaptische Struktur aufgenommen.

Bei Bindung des Transmitters an postsynaptische Ionenkanäle (liganden gesteuerte Kanäle) können diese geöffnet werden, aber bereits während der Bindung des Transmitters wieder in einen geschlossenen, nicht aktivierbaren Zustand übergehen (Desensitisierung). Bei ligandengesteuerten Kanalproteinen ändert sich die Konformation des Kanalproteins, was zur – fast sofortigen – Öffnung des Kanals führt. Beispiele für einen solchen Mechanismus sind die Aktivierung von Chloridkanälen durch den Transmitter GABA oder die Aktivierung bestimmter Kationenkanäle durch den Neurotransmitter Glutamat. Im Fall der Bindung des Transmitters an einen Rezeptor, der nicht identisch mit einem Kanalprotein ist, kommt es zur Aktivierung von G-Proteinen und in weiteren Schritten zur Wirkung auf Membrankanäle. Beispiel hierfür ist die Wirkung des Neurotransmitters Dopamin.

Postsynaptische Potenziale

Durch die transmittergesteuerte Öffnung von Membrankanälen werden postsynaptische Ströme (Postsynaptic Currents, PSCs) aktiviert. Sie führen zu einer Änderung des postsynaptischen Membranpotenzials. Es können exzitatorische (EPSP) und inhibitorische postsynaptische Potenziale (IPSP) unterschieden werden. Bei EPSP wird die postsynaptische Membran depolarisiert, bei IPSP hyperpolarisiert. Im Fall der EPSP wird bei Erreichen der Membranschwelle ein Aktionspotenzial ausgelöst.

Verschaltungen von Neuronen

Sind Neuronen synaptisch zu einem Verband zusammengeschaltet, lassen sich einige Grundschaltungen differenzieren, in denen divergierende und konvergierende Erregungsausbreitung, rückwärts und vorwärts gerichtete Hemmungsprozesse, Kontrastbildung sowie zirkuläre Erregungsprozesse zur Informationsspeicherung stattfinden (➔ Kap. 2.5).

Fragen

Welche Elementarmechanismen liegen der (chemischen) synaptischen Übertragung zugrunde?
Denken Sie bei der Beantwortung an:

- Depolarisation des synaptischen Endknopfs durch die über die Nervenfaser einlaufende Erregung,
- Freisetzung von Transmittersubstanzen,
- Bildung eines Transmitter-Rezeptor-Komplexes in der Membran des postsynaptischen Neurons,
- Öffnung von Membrankanälen,
- Entstehung von exzitatorischen und inhibitorischen postsynaptischen Potenzialen entsprechend der Ionenselektivität der Membrankanäle.

005 IMPP-Fragen

2.5 Erregungsausbreitung im Neuronenverband

D. Swandulla, E.-J. Speckmann

Zur Orientierung

Durch die Mechanismen der Erregungsübertragung ergeben sich an Neuronen vielfältige Möglichkeiten der Informationsverarbeitung. Von diesen Möglichkeiten wird Gebrauch gemacht, wenn einzelne Neurone zu einem Verband zusammengeschaltet sind. Dabei lassen sich einige Grundschaltungen differenzieren, in denen divergierende und konvergierende Erregungsausbreitungen, rückwärts und vorwärts gerichtete Hemmungsprozesse, Kontrastbildungen sowie zirkuläre Erregungsflüsse zur Informationsspeicherung stattfinden.

2.5.1 Prinzipien der Erregungsausbreitung

Divergenz- und Konvergenzprinzip

In einer Neuronenkette, bei der einzelne Neurone mit exzitatorischen Synapsen (sog. exzitatorische Neurone) geradlinig hintereinander geschaltet sind (➤ Abb. 2.30a), wird ein Aktionspotenzial die gesamte Neuronenkette vom „Startneuron" bis zum „Zielneuron" durchlaufen, wenn man voraussetzt, dass an jeder synaptischen Umschaltstelle ein überschwelliges EPSP entsteht. Häufig sind Neuronenketten jedoch über Axonkollateralen mit parallel verlaufenden Ketten synaptisch verbunden, sodass es – je nach Bahnungsniveau – 2 Möglichkeiten der Erregungsausbreitung gibt:

Divergenz Besteht eine hinreichende Bahnung, wird ein Aktionspotenzial, das in einem einzelnen Startneuron entsteht, über alle angekoppelten Neuronenketten weitergegeben (➤ Abb. 2.30b).

Konvergenz Ist das Bahnungsniveau in den Neuronenketten so niedrig, dass ein einzelnes Aktionspotenzial nicht weitergeleitet wird, kann die Erregung nur weitergeleitet werden, wenn von zahlreichen Startneuronen Aktionspotenziale über Axonkollateralen auf ein nachgeschaltetes Neuron zulaufen und dort durch räumliche Bahnung ein Aktionspotenzial auslösen (➤ Abb. 2.30c).

MERKE

Nicht jedes Aktionspotenzial wird im Nervenzellverband fortgeleitet, vielmehr kann die Erregung selektiert werden. Bei der Erregungsausbreitung im ZNS sind Divergenz und Konvergenz meist eng miteinander vernetzt.

Rückwärts- und Vorwärtshemmung

Werden inhibitorische Neurone in Netzwerke eingefügt, die aus exzitatorischen Neuronen bestehen, eröffnen sich weitere Verschaltungsmöglichkeiten (➤ Abb. 2.31):

Rückwärtshemmung Startneurone können über Axonkollateralen mit inhibitorischen Neuronen exzitatorisch verknüpft sein. Bei einer ausreichenden Bahnung löst jedes Aktionspotenzial in den Startneuronen ein Aktionspotenzial in den inhibitorischen Neuronen aus. Wenn die inhibitorischen Neurone ihre Axone zu den Startneuronen zurücksenden (➤ Abb. 2.31a), folgt auf jedes Aktionspotenzial des Startneurons ein IPSP. Da während dieses IPSP in der Regel kein Aktionspotenzial auslösbar ist, bewirkt diese Rückwärtshemmung, dass die Wiederholungsfrequenz der Aktionspotenziale im Startneuron begrenzt wird (Erregungsbegrenzung).

Vorwärtshemmung Andererseits ist es möglich, dass die inhibitorischen Neurone mit Nervenzellen in Nachbarketten verbunden sind (➤ Abb. 2.31b). Dadurch entstehen Hemmungsprozesse, die als Vorwärtshemmung bezeichnet werden. Sie spielen u. a. bei der Kontrastbildung im sensorischen System eine besondere Rolle (s. u.).

Kontrastbildung durch laterale Hemmung

Vorwärtshemmungen bilden die Grundlage für die Ausbildung von Kontrastphänomenen (➤ Abb. 2.32): Wenn von 5 nebeneinanderliegenden Neuronen („Startneurone" von Neuronenketten) das mittlere relativ stark aktiviert ist und die äußeren nur noch Ruheaktivität aufweisen, lässt sich die Aktivitätsverteilung wie in ➤ Abb. 2.32a darstellen. Werden die Aktionspo-

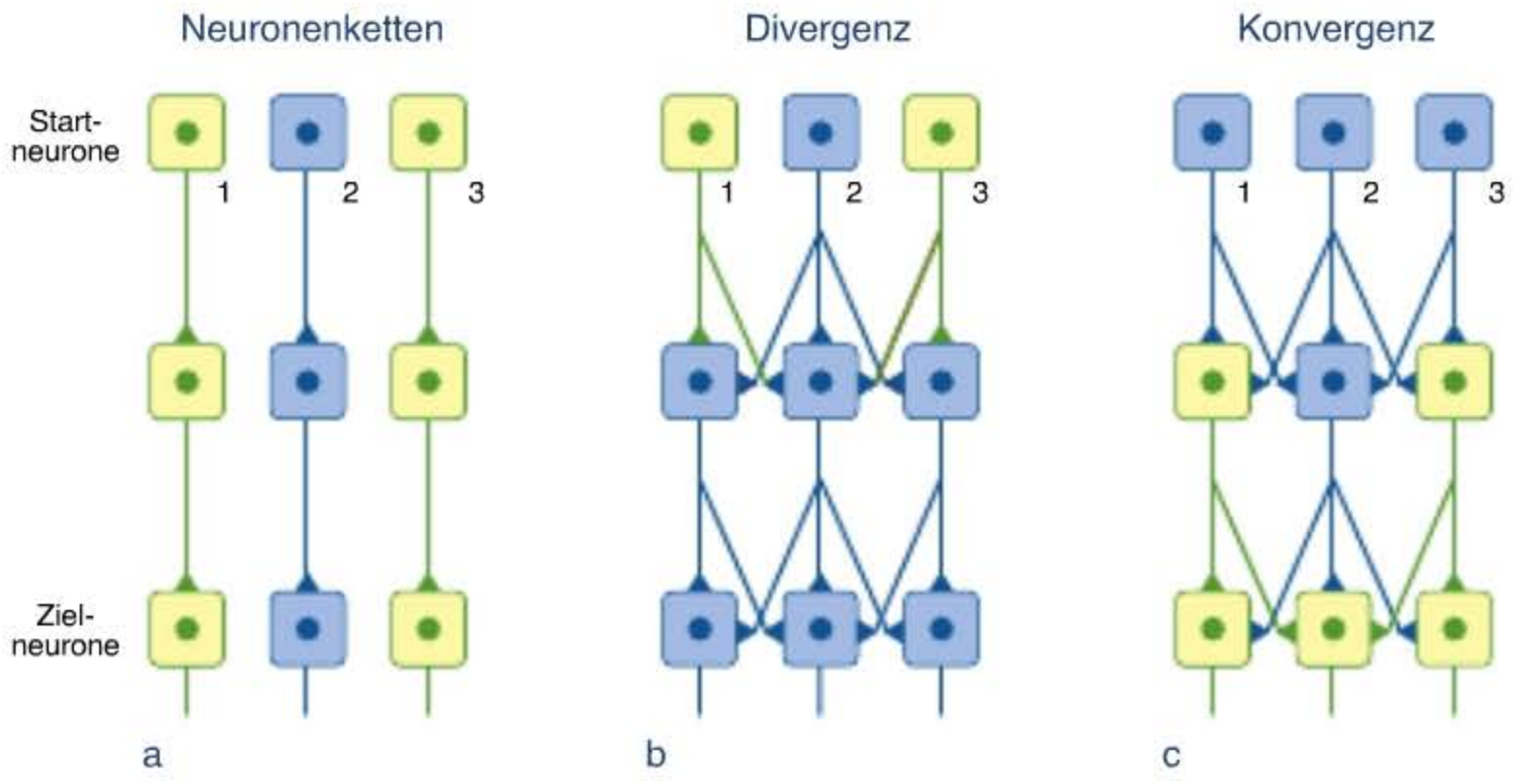


Abb. 2.30 Erregungsausbreitung in Neuronenverbänden. Neurone, in denen eine Erregung entsteht, sind blau hervorgehoben.
a In getrennten Ketten von exzitatorischen Neuronen wird das Aktionspotenzial – überschwellige EPSP vorausgesetzt – weitergeleitet.
b Bei hinreichender Bahnung wird ein Aktionspotenzial über alle angekoppelten Neuronenketten weitergegeben (Divergenz).
c Bei niedrigem Bahnungsniveau in den Neuronenketten wird ein einzelnes Aktionspotenzial nicht weitergeleitet. Erst wenn mehrere Aktionspotenziale auf ein Neuron zulaufen (Konvergenz) und dort durch räumliche Summation ein überschwelliges EPSP hervorrufen, wird die Erregung weitergeleitet.

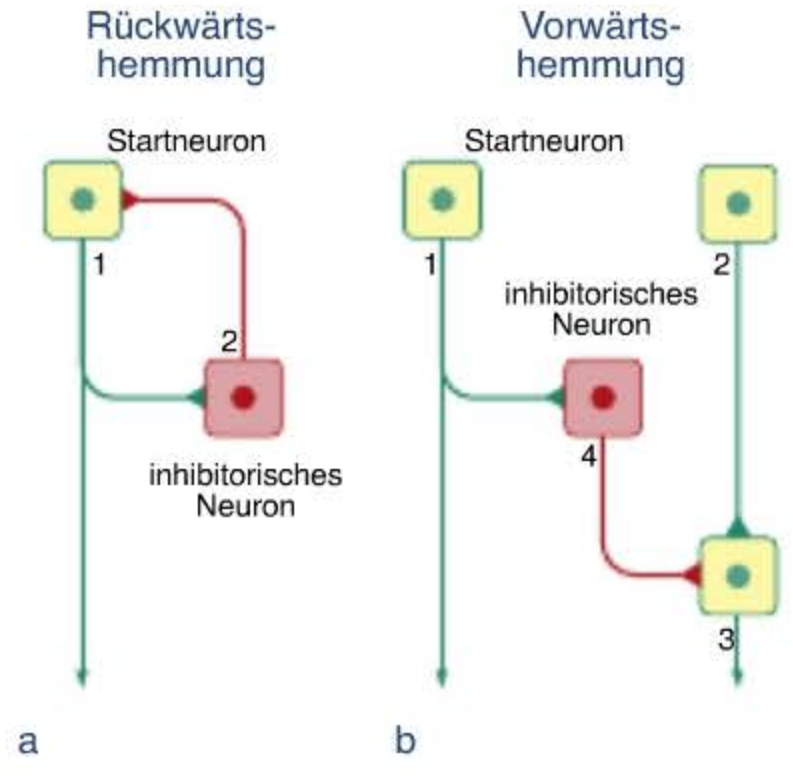


Abb. 2.31 Rückwärts- und Vorwärtshemmung in Neuronennetzen [1.1].
a Rückwärtshemmung: Eine Erregung des „Startneurons" (1) resultiert über eine Aktivierung des nachfolgenden inhibitorischen Neurons (2) in einer Hemmung.
b Vorwärtshemmung: Eine Erregung des „Startneurons" (1) aktiviert das nachfolgende inhibitorische Neuron (4) und unterdrückt damit die Erregungsweiterleitung in der parallelen Neuronenkette, verhindert also, dass ein von 2 kommendes Aktionspotenzial in 3 ein Aktionspotenzial auslöst.

tenziale, die von den „Startneuronen" ausgehen, nicht nur exzitatorischen, sondern auch inhibitorischen Neuronen zugeleitet, wird auf der Ebene der „Zielneurone" ein Aktivitätsfokus von einem Hemmungssaum umgeben (➤ Abb. 2.32b).

MERKE

Durch laterale Hemmungen nimmt die „Abbildungsschärfe" eines peripher wirksamen Aktivierungsmusters in übergeordneten Strukturen des ZNS zu.

Disinhibition (Enthemmung) und Disfazilitation (Entbahnung)

Bei der Erregungsausbreitung in Neuronenverbänden wirken synaptische Exzitationen und Inhibitionen nicht nur auf die unmittelbar postsynaptischen Neurone, sondern sie beeinflussen darüber hinaus auch die Aktivität nachgeschalteter Nervenzellen. Wenn eine Neuronenkette über eine exzitatorische Synapse verbunden ist (3 und 4 in ➤ Abb. 2.33) und über ein vorgeschaltetes Neuron (1 in ➤ Abb. 2.33) einen kontinuierlichen exzitatorischen Antrieb erhält, wird diese Erregung zunächst regelmäßig weitergeleitet.

Entbahnung (Disfazilitation) Wird das Anfangsneuron der Neuronenkette (3 in ➤ Abb. 2.33) durch ein vorgeschaltetes inhibitorisches Neuron direkt gehemmt (2 in ➤ Abb. 2.33), wird das nachgeschaltete Neuron (4 in ➤ Abb. 2.33) weniger

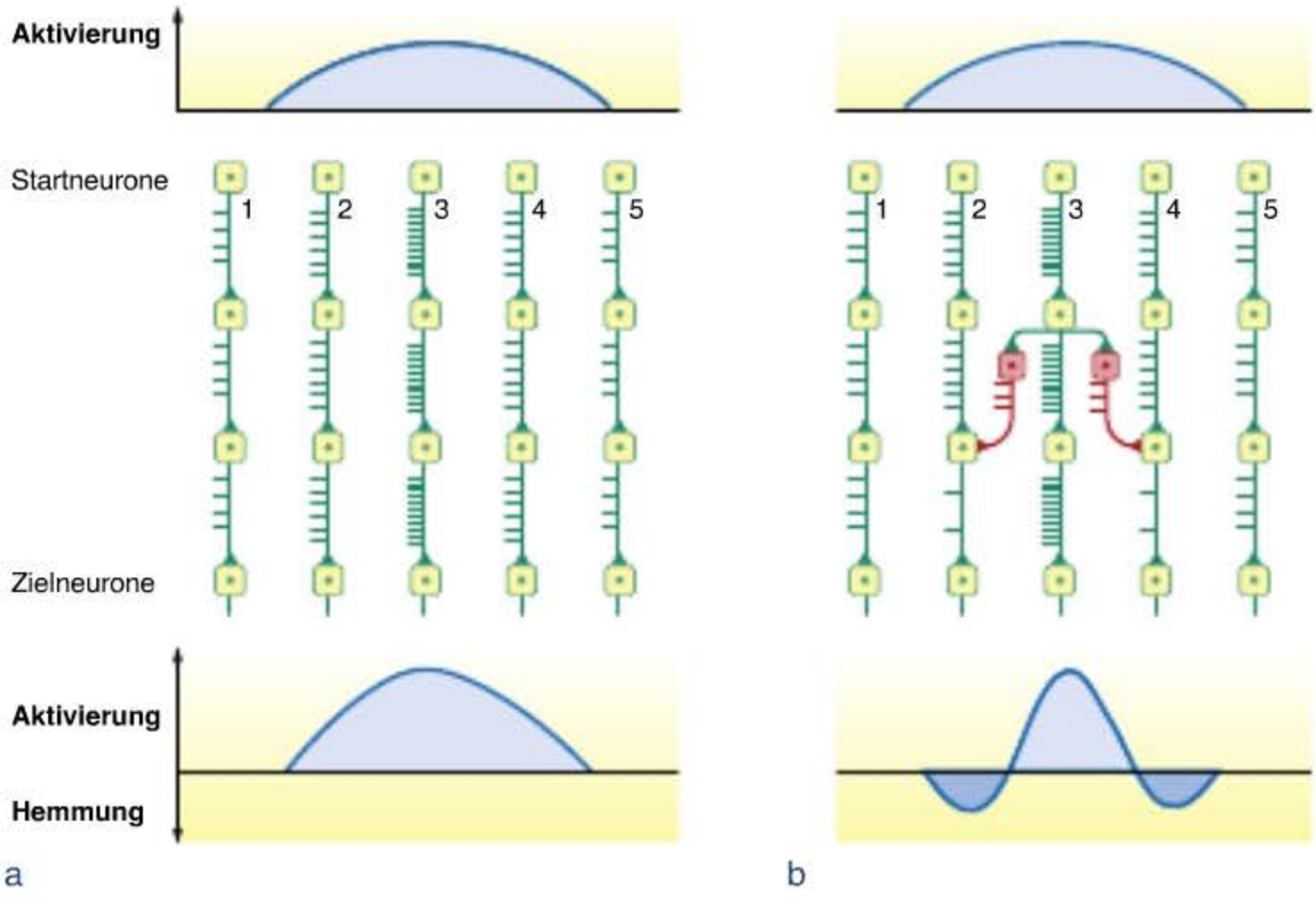


Abb. 2.32 Kontrastbildung durch laterale Hemmung. Die Frequenz der Aktionspotenziale in den Neuronenketten ist durch die Anzahl der Querstriche auf den Fasern symbolisiert. Exzitatorische Neurone sind grün, inhibitorische Neurone rot dargestellt.
a Neuronenketten ohne inhibitorische Neurone. Die Aktivierung der „Zielneurone" (blaue Fläche unterhalb der Neuronenketten) entspricht derjenigen der Startneurone.
b Neuronenketten mit inhibitorischen Neuronen. Durch die Hemmung der Neuronenketten neben der zentralen Kette entsteht ein Hemmungssaum direkt neben der zentralen Aktivierungszone.

stark gebahnt, die Schwelle nicht mehr erreicht, und es entstehen keine Aktionspotenziale mehr. Dieser Effekt wird als Entbahnung (Disfazilitation) bezeichnet. Grundsätzlich ist eine solche Blockade möglich durch:

- eine postsynaptische Hemmung des vorgeschalteten Neurons (➤ Abb. 2.33),
- eine präsynaptische Hemmung am terminalen Axon des vorgeschalteten Neurons (➤ Abb. 2.28).

Enthemmung (Disinhibition) Stellt das inhibitorische, vorgeschaltete Neuron (2 in ➤ Abb. 2.33) seine Aktivität ein, überwiegt wieder der exzitatorische Antrieb, und es entstehen – wie in der Ausgangssituation – wiederholt Aktionspotenziale (➤ Abb. 2.33). Es liegt also eine Enthemmung (Disinhibition) vor. Dadurch kommt es schließlich wieder zu einer **Bahnung (Fazilitation)**.

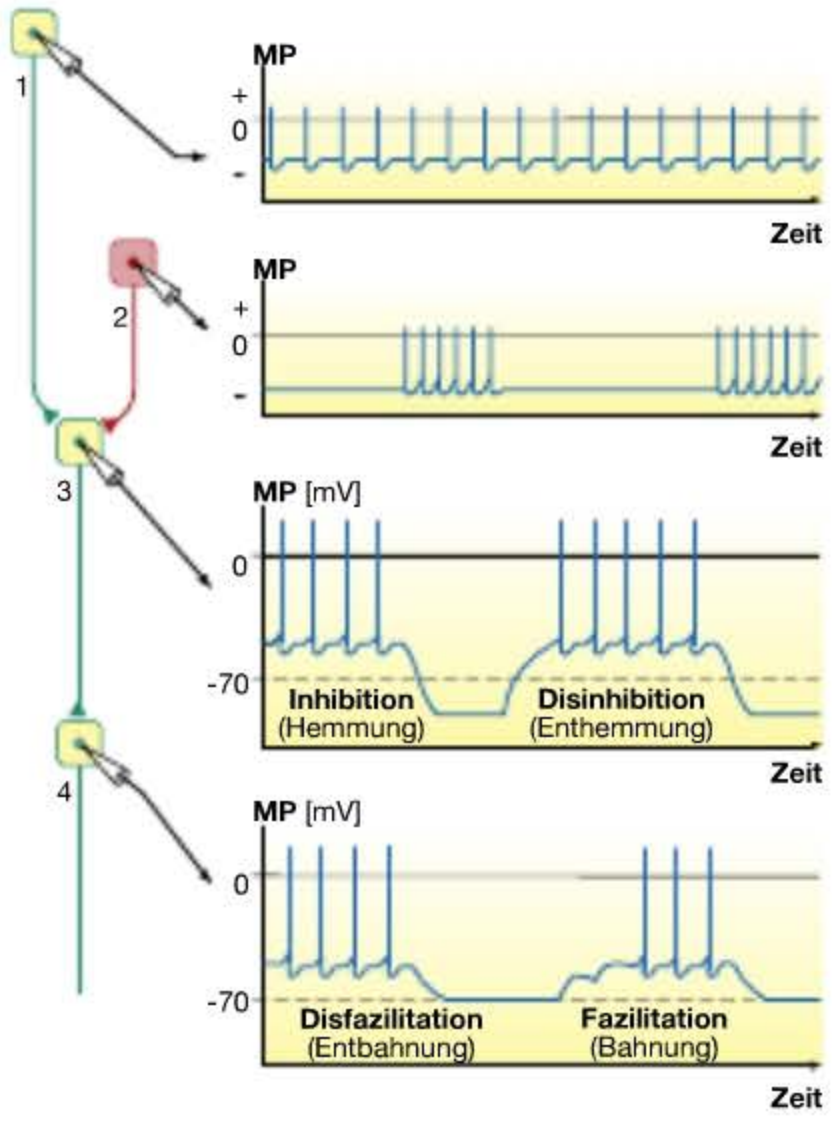


Abb. 2.33 Hemmung und Bahnung. Im linken Bildteil ist eine Neuronenkette aus den exzitatorischen Neuronen 3 und 4 dargestellt. Dem Neuron 3 sind das exzitatorische Neuron 1 und das inhibitorische Neuron 2 vorgeschaltet. Im rechten Bildteil ist für das Neuron 1 eine Daueraktivität aufgezeichnet, d. h., das Neuron 3 erhält einen regelmäßigen exzitatorischen Zustrom. Entladungen des Neurons 2 lösen im Neuron 3 dagegen inhibitorische postsynaptische Potenziale aus, wodurch das Membranpotenzial über den Ruhewert von –70 mV ansteigt und keine neuen Aktionspotenziale mehr entstehen (Inhibition). In der Folge erhält das Neuron 4 keine bahnenden Impulse mehr, wodurch das Membranpotenzial bis zum Ruhewert von –70 mV ansteigt und ebenfalls keine Aktionspotenziale mehr entstehen (Disfazilitation). Beendet das inhibitorische Neuron 2 seine Aktivität, überwiegen wieder die exzitatorischen Einflüsse des Neurons 1, und somit wird das Neuron 3 enthemmt (Disinhibition). Die vom Neuron 3 wieder gebildeten Aktionspotenziale führen im Neuron 4 zu einer Bahnung (Fazilitation) und dadurch dazu, dass auch hier wieder Aktionspotenziale gebildet werden [2.7].

MERKE

Bei der Erregungsausbreitung im Neuronenverband verschieben Inhibition bzw. Disfazilitation das Membranpotenzial in Richtung Hyperpolarisation und Fazilitation bzw. Disinhibition in Richtung Depolarisation.

Klinik Epilepsien*

Entladungsmuster Bei normaler Funktion des ZNS weisen die Nervenzellen eines Verbandes asynchrone Entladungsmuster auf, die in der Regel aus einzelnen Aktionspotenzialen oder aus Zweier- oder Dreiergruppen von Aktionspotenzialen bestehen. Dagegen sind bei epileptischen Anfällen kurze, hochfrequente Serien von Aktionspotenzialen nachzuweisen, die in allen Neuronen eines Verbandes zur gleichen Zeit, also hochsynchronisiert, auftreten und durch Depolarisationen hoher Amplitude (sog. „paroxysmal depolarization shifts") ausgelöst werden. Dieser Zustand „höchster funktioneller Ordnung" ist nicht mit einer normalen Funktion des Nervensystems vereinbar.

Symptomatik Als Epilepsien bezeichnet man Krankheiten, bei denen es aufgrund einer Fehlleistung des Gehirns wiederholt zu plötzlich auftretenden, vorübergehenden Funktionsstörungen des Organismus kommt. Dabei können sowohl das motorische als auch das sensorische System betroffen sein. Beim motorischen System (s. a. ➤ Kap. 4.3) stehen z. B. Muskelzuckungen und Stürze im Vordergrund, beim sensorischen System (s. a. ➤ Kap. 3.1) können Empfindungen und Wahrnehmungen oder der vegetative Ver- oder Entsorgungsteil des Organismus (z. B. Herz-Kreislauf-Funktion; ➤ Kap. 8) gestört sein.

Anfallstypen Aus den vielfältigen epileptischen Anfällen lassen sich zunächst jene zu einer Gruppe zusammenfassen, bei denen die klinischen und elektroenzephalographischen Veränderungen (➤ Kap. 5.1) andeuten, dass zumindest im Anfang nur ein begrenzter Teil einer Hirnhemisphäre epileptische Aktivität zeigt **(Partialanfälle, fokale oder lokale Anfälle)**. Sie werden einer zweiten Gruppe gegenübergestellt, bei der die ersten klinischen Zeichen bereits darauf hinweisen, dass sich die epileptische Aktivität auf beide Hirnhemisphären erstreckt **(generalisierte Anfälle)**.

** Dieser Abschnitt wurde unter klinischer Beratung von P. Wolf, Bielefeld/Bethel, erstellt.*

2.5.2 Erregungsspeicherung im Neuronenverband

Im Nervensystem sind neuronale Verschaltungen weit verbreitet, in denen einzelne Aktionspotenziale und Folgen von Aktionspotenzialen „aufbewahrt" werden können. Dazu sind die Neurone so miteinander verknüpft, dass die Erregungen wieder zum Startneuron zurückkehren (➤ Abb. 2.34).

MERKE

Das Grundelement von Verschaltungen zur Erregungsspeicherung ist also eine kreisförmige Anordnung exzitatorischer Neurone. Die einmalige Aktivierung des Eingangs genügt dabei, um bei ausreichender Bahnung die Erregung kreisen zu lassen.

Kreisende Erregung Setzt man voraus, dass an allen synaptischen Umschaltstationen eine ausreichende Bahnung vorliegt, wird ein einzelnes Aktionspotenzial, das über den Eingang E1 in ➤ Abb. 2.34 in die Schaltung gelangt, durch die exzitatorischen Neurone 1 und 7 einem Effektor zugeleitet. Gleichzeitig wird es über eine Axonkollaterale des Neurons 1 in den Neuronenkreis eingespeist und durch die Neurone 2–6 fortgeleitet. Nach einer Latenz, die durch die Leitungsgeschwindigkeit der Axone und die synaptischen Prozesse bestimmt wird, kehrt die Erregung zum Neuron 1 zurück und gelangt von dort erneut über Neuron 7 zum Effektor bzw. wieder in den Neuronenkreis.

Modifizierungen Diese Prozesse können in mehrfacher Hinsicht modifiziert werden:

- Durch eine wiederholte Aktivierung des Eingangs E1 wird die Anzahl der „kreisenden" Erregungen erhöht.
- Der Erregungszustrom zum Effektor kann kontrolliert werden. So führt eine Aktivierung des Eingangs E2 zu Aktionspotenzialen im inhibitorischen Neuron 8, wodurch das Neuron 7 gehemmt wird. Damit wird die Erregung zwar nicht mehr dem Effektor zugeleitet, aber weiterhin im Neuronenkreis gespeichert. Der Eingang E2 übt eine **Steuerfunktion** aus, mit der festgelegt wird, wie viele der gespeicherten Erregungen zum Effektor fließen.
- Über eine Aktivierung des Eingangs E3 und damit des inhibitorischen Neurons 9 kann man ein „Kreisneuron" hemmen und so die Erregungsausbreitung im Neuronenkreis unterbinden. Damit wird der „Erregungsspeicher" gelöscht.

Neuronale Schaltungen, in denen Aktionspotenziale einzeln oder zu Mustern zusammengefasst „aufbewahrt" werden können und die damit die Möglichkeit zur Informationsspeicherung bieten, bilden offensichtlich die strukturelle Grundlage des Kurzzeitgedächtnisses (➤ Kap. 5.3).

Fragen

Welche Prinzipien der Erregungsausbreitung im Neuronenverband gibt es?
Denken Sie bei der Beantwortung an:

- Ausbreitung in unverbundenen Neuronenketten,
- Divergenz,
- Konvergenz,
- Rückwärtshemmung, z. B. auch bei der Renshaw-Hemmung im Rückenmark,
- Vorwärtshemmung, z. B. auch bei der lateralen Hemmung im sensorischen System,
- Neuronenkreise, z. B. auch bei der Gedächtnisbildung.

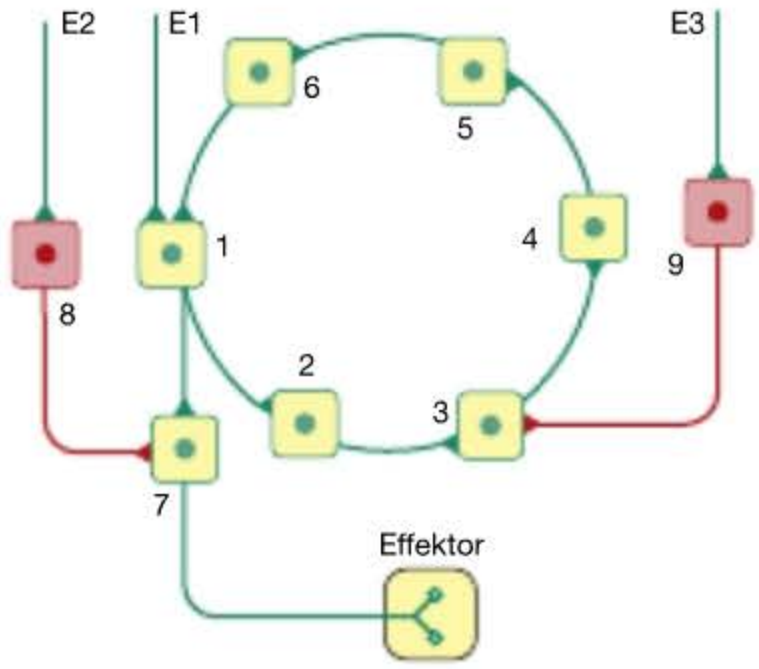


Abb. 2.34 Neuronenverband zur Erregungsspeicherung. Exzitatorische Neurone sind grün, inhibitorische Neurone rot dargestellt. Durch eine einmalige Aktivierung des exzitatorischen Neurons 1 über den Eingang E1 kann in dem Neuronenkreis (Neurone 1–6) bei hinreichender Bahnung eine Erregung gespeichert werden, die über das Neuron 7 immer wieder einem Effektor zufließt. Durch eine Aktivierung des inhibitorischen Neurons 8 über den Eingang E2 kann bei Aufrechterhaltung der Erregungsspeicherung im Neuronenkreis der Zufluss zum Effektor durch eine Hemmung des Neurons 7 unterbunden werden. Eine Aktivierung des inhibitorischen Neurons 9 über den Eingang E3 führt durch eine Hemmung des Neurons 3 zu einer Unterdrückung der kreisenden Erregung (Löschung des Erregungsspeichers) [1.1].

2.6 Physiologie der Gliazellen

D. Swandulla, E.-J. Speckmann

Zur Orientierung

Sowohl bei der Entstehung und Leitung von Aktionspotenzialen als auch bei der Erregungsübertragung von einer Zelle auf die nächste fließt K^+ aus dem Zellinneren heraus. Eine extrazelluläre K^+-Ansammlung würde das Ruhemembranpotenzial vermindern und schließlich die Erregungsentstehung beeinträchtigen. Die Gliazellen sorgen jedoch für eine Umverteilung von K^+ und tragen damit entscheidend zur Einstellung des extrazellulären ionalen Mikromilieus während neuronaler Aktivität bei. Daneben spielen Gliazellen eine wichtige Rolle bei der synaptischen Übertragung, da sie Transmitter aufnehmen, um- und abbauen.

2.6.1 Beeinflussung des Mikromilieus

Im ZNS sind die Neurone von Gliazellen umgeben (s. a. ➤ Kap. 1.1).

Ionenkanäle in Gliazellmembranen Die Membran der Gliazellen verfügt über Kanäle, die für K^+ andauernd permea-

bel sind (➤ Kap. 2.1). Dadurch entstehen – wie bei den Neuronen – K^+-Konzentrationsgradienten, elektrische Felder (s. a. ➤ Abb. 2.4) und in der Folge Membranpotenziale (➤ Abb. 2.35a, s. a. ➤ Abb. 2.2). Da die „Leckströme" anderer Ionen sehr klein sind, stellt sich das Membranpotenzial beim K^+-Gleichgewichtspotenzial ein und liegt damit bei etwa –80 mV. Spannungsabhängige (➤ Kap. 2.2.1) und ligandengesteuerte Ionenkanäle (➤ Kap. 2.4.2), wie sie für Neurone beschrieben wurden, sind auch bei Gliazellen anzutreffen. Sie sind jedoch offensichtlich auf spezielle Typen von Astrozyten und Oligodendrozyten sowie auf frühe ontogenetische Entwicklungsperioden und Gliatumoren beschränkt.

MERKE

Aufgrund der geringen Ausprägung der Ströme, die insgesamt durch diese Kanäle fließen, im Verhältnis zur hohen K^+-Permeabilität (s. o.) können Gliazellen weder Aktionspotenziale noch postsynaptische Potenziale generieren. Sie kommen damit als informationsverarbeitende Elemente nicht – zumindest nicht direkt – in Betracht.

Abhängigkeit des Membranpotenzials Die Höhe des Membranpotenzials an Gliazellen wird vom transmembranösen K^+-Konzentrationsgradienten bestimmt und hängt damit von der neuronalen Aktivität ab: Bei einer neuronalen Erregung sammelt sich K^+ extrazellulär an (➤ Abb. 2.35b), was dazu führt, dass das K^+-Gleichgewichtspotenzial und damit das Membranpotenzial der Gliazellen abnimmt (➤ Abb. 2.35a). Neurone und Gliazellen sind auf diese Weise funktionell verknüpft.

MERKE

Bei einer Folge von neuronalen Aktionspotenzialen steigt die extraneuronale K^+-Konzentration an, und es kommt zu einer anhaltenden Depolarisation der benachbarten Gliazellen.

Räumliche „Kaliumpufferung" Gliazellen sind untereinander durch Gap Junctions (➤ Kap. 2.4.1) verbunden und bilden ein weitverzweigtes Netz. Daraus und aus der Abhängigkeit des Membranpotenzials der Gliazellen vom Aktivitätsniveau benachbarter Neurone ergibt sich der Mechanismus der räumlichen Kaliumpufferung, der entscheidend zur **Konstanthaltung**

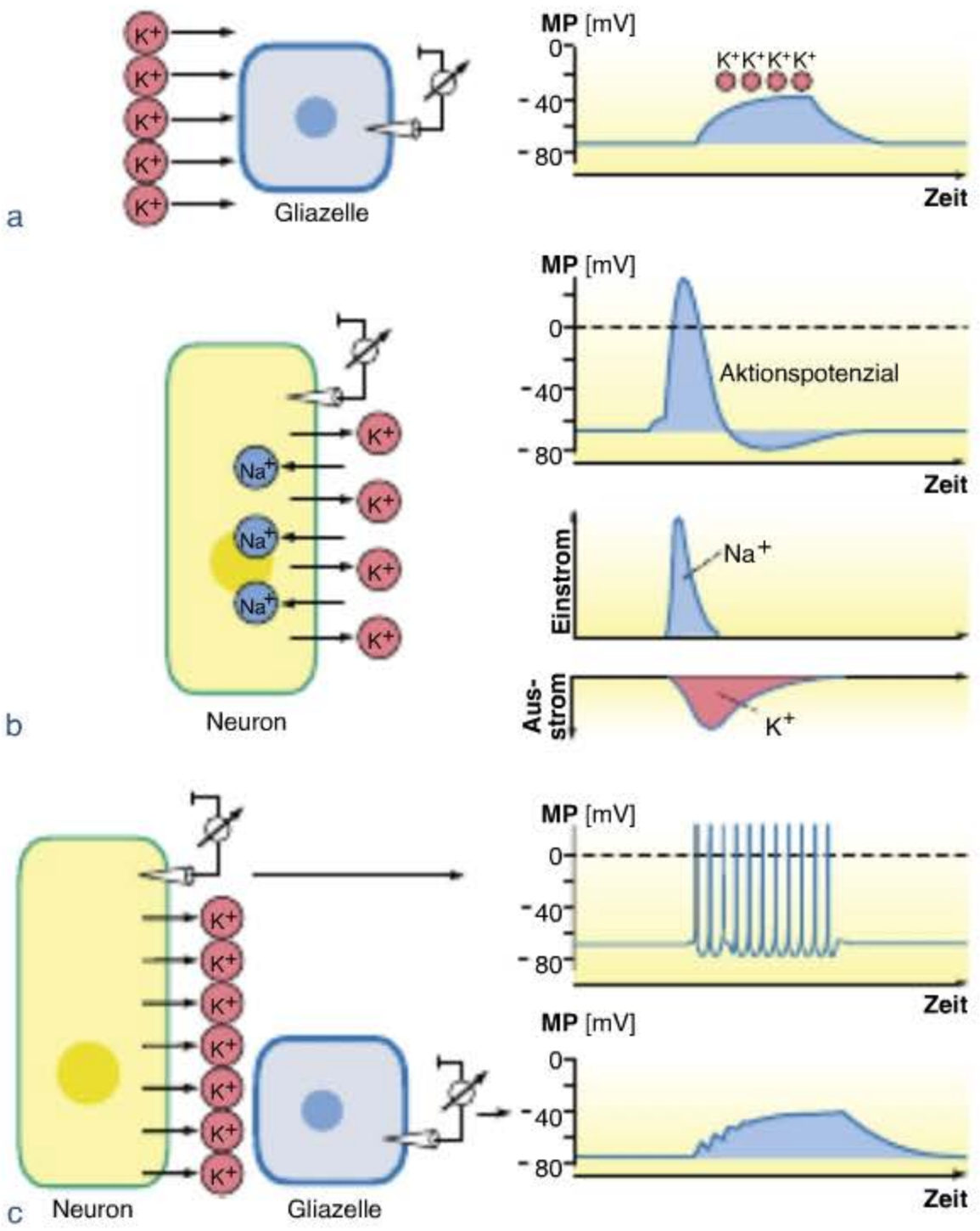


Abb. 2.35 Abhängigkeit des Gliazellmembranpotenzials von der neuronalen Erregung. Ein Anstieg der extrazellulären K^+-Konzentration, wie sie bei anhaltender neuronaler Erregung vorkommt, führt zur Depolarisation des Gliazellmembranpotenzials. Im jeweils linken Bildteil sind die Ableitungsanordnungen mit intrazellulären Mikroelektroden, im rechten Bildteil die entsprechenden Registrierungen wiedergegeben.
a Die extrazelluläre Applikation von K^+ führt zu einer durchgehenden Depolarisation der Gliazelle.
b Die Entstehung eines Aktionspotenzials in einem Neuron beruht auf einem Einstrom von Na^+ und einem Ausstrom von K^+.
c Bei einer Serie von Aktionspotenzialen in einem Neuron kommt es zu einem deutlichen Anstieg der extrazellulären K^+-Konzentration und demzufolge zu einer durchgehenden Depolarisation einer benachbarten Gliazelle.

des extrazellulären Ionenmilieus beiträgt (➤ Abb. 2.36) und im Wesentlichen 2 Konsequenzen hat:

- Die Gliazellen verhindern durch die räumliche Umverteilung von K^+, dass die hohe extrazelluläre K^+-Konzentration im neuronalen „Aktivitätsherd" das neuronale Ruhemembranpotenzial kritisch vermindert und damit die Erregungsentstehung beeinträchtigt.
- In Gewebearealen, die entfernt vom neuronalen „Aktivitätsherd" liegen, steigt die extrazelluläre K^+-Konzentration infolge der weiten Verzweigung der Gliazellen nur geringfügig. Diese Veränderung kann dennoch dazu führen, dass das Membranpotenzial in diesen Arealen etwas vermindert ist und die Nervenzellen damit leichter erregbar sind. Das hat unter extremen Bedingungen, z. B. bei epileptischen Anfällen, möglicherweise eine Bedeutung für die neuronale Synchronisierung (➤ Kap. 2.5).

006 IMPP-Fragen

2.6.2 Funktionen bei der synaptischen Übertragung

Synapsen sind von Gliazellen umhüllt (s. a. ➤ Abb. 1.1). Diese enge Nachbarschaft bildet die Voraussetzung für eine Mitwirkung von Gliazellen an der synaptischen Transmission:

- Durch die räumliche Anordnung der Gliazellen wird zunächst eine Ausbreitung des freigesetzten Transmitters verhindert.
- Transmitter können von Gliazellen aufgenommen werden. So verfügen die Gliamembranen über sehr effektive Transportsysteme für die Transmitter GABA und Glutamat (➤ Kap. 2.4.2). Daneben werden auch Serotonin (5-HT), Noradrenalin, Adenosin und Histamin aufgenommen.
- In den Gliazellen wird GABA unter Mitwirkung der GABA-Transaminase vollständig abgebaut, während Glutamat durch die Glutaminsynthetase zu Glutamin umgeformt wird.
- Das Glutamin wird von den Gliazellen freigesetzt, von den Neuronen aufgenommen und schließlich wieder zu Glutamat umgebaut.

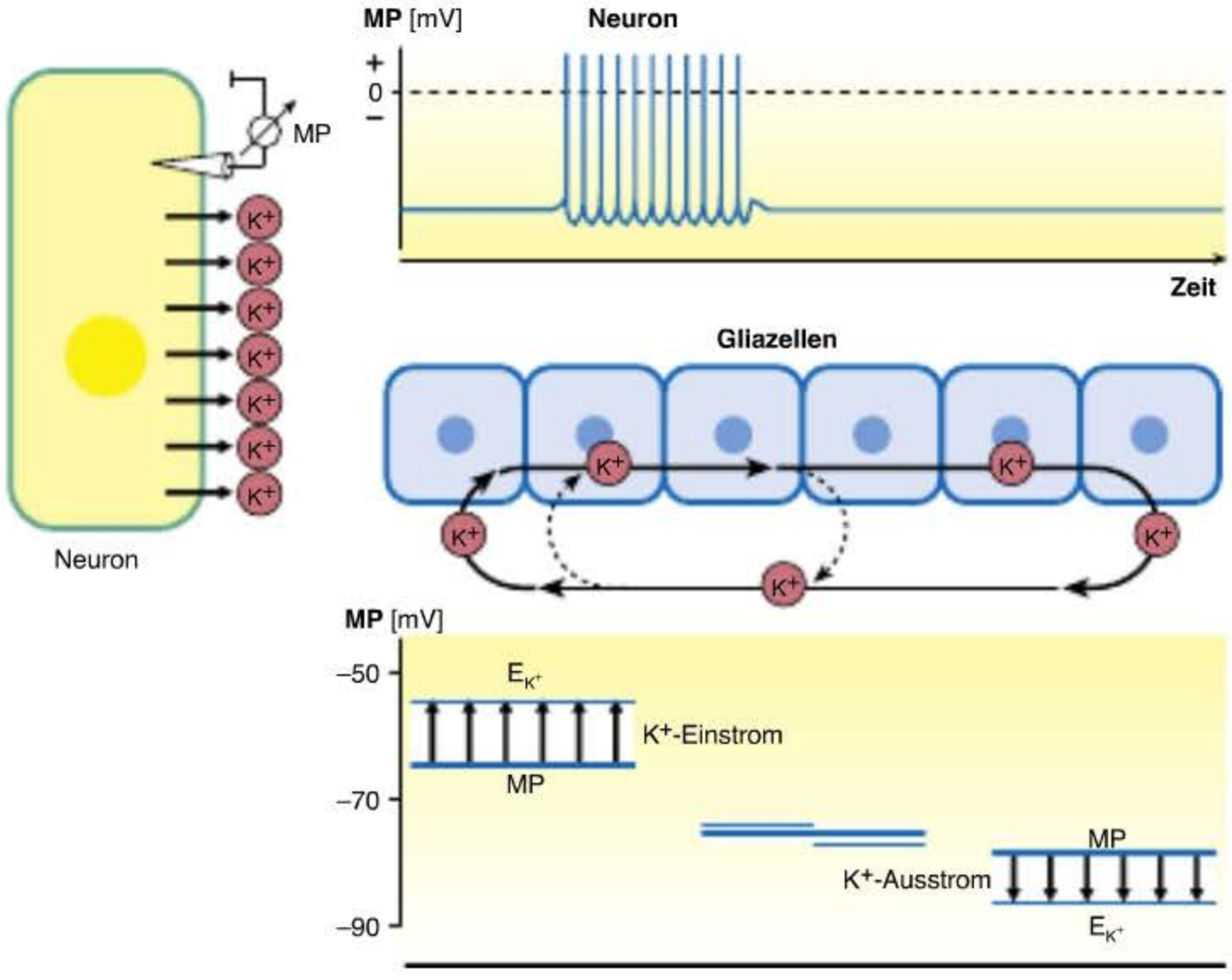


Abb. 2.36 Räumliche K^+-Pufferung durch Gliazellen. Ein Neuron befindet sich in unmittelbarer Nachbarschaft zum Ende einer Kette von Gliazellen. Das Membranpotenzial (MP) des Neurons wird mit einer Mikroelektrode registriert und ist als Funktion der Zeit wiedergegeben. Das MP der Gliazellen ist in Zuordnung zur gesamten Ausdehnung der Zellkette dargestellt. Bei einer Serie von Aktionspotenzialen im Neuron steigt die extrazelluläre K^+-Konzentration und bewirkt eine Depolarisation der benachbarten Gliazelle. Diese Depolarisation breitet sich elektrotonisch auf die übrige Gliazellkette aus. Da das K^+-Gleichgewichtspotenzial (E_{K^+}) der Gliazelle, die sich in der Nähe des Neurons befindet, bei weniger negativen Werten als das MP liegt, strömt hier K^+ in die Gliazelle ein. Am anderen Ende der Gliazellkette herrschen die umgekehrten Verhältnisse vor. Da dort das MP bei weniger negativen Werten als das E_{K^+} liegt, strömt K^+ aus der Gliazelle aus. Auf diese Weise wird K^+ – in Abhängigkeit von der neuronalen Aktivität – im Gewebe umverteilt.

Fragen

Welche Funktionen besitzen Gliazellen im ZNS?
Denken Sie bei der Beantwortung an:
- extrazelluläres Ionenmilieu,
- Kaliumpufferung,
- synaptische Transmission,
- Neurotransmitterabbau.

2.7 Blut-Hirn-Schranke, Liquor cerebrospinalis

W. Kuschinsky, E.-J. Speckmann

Kasuistik

Hans kehrt schlecht gelaunt aus der Schule zurück. Der Grund dafür liegt dieses Mal nicht bei den Mitschülern, sondern darin, dass es ihm seit heute Morgen zunehmend schlechter geht; zunächst sei es ihm kalt gewesen, nun fühle er sich eher heiß. „Bald zerspringt mir der Kopf!", so beschreibt er der Mutter seine starken Kopfschmerzen. Die misst daraufhin die Körpertemperatur, und als sie hohes Fieber feststellt, geht sie mit Hans zum Hausarzt. Dieser stellt als weiteres Symptom eine ausgeprägte Nackensteifigkeit fest und überweist Hans mit der Verdachtsdiagnose Hirnhautentzündung (Meningitis) zum Neurologen. Dort wird durch eine Lumbalpunktion Liquor cerebrospinalis gewonnen, in dem sich sehr viele weiße Blutkörperchen befinden. Durch Nachweis von Bakterien im Punktat wird die Verdachtsdiagnose bekräftigt.

Zur Orientierung

Im gesamten Organismus sind die Zellen der einzelnen Organe von einer Extrazellulärflüssigkeit umgeben, deren Zusammensetzung in engen Grenzen reguliert wird. Das ZNS ist gegenüber Schwankungen in der Zusammensetzung der umgebenden Flüssigkeit besonders geschützt: Zum einen sind die Zellen im ZNS vom Liquor cerebrospinalis umgeben, der über die Plexus choroidei in seiner Zusammensetzung reguliert und konstant gehalten wird; zum anderen sind die Kapillaren, die das Gehirn und das Rückenmark versorgen, durch die Blut-Hirn-Schranke so abgedichtet, dass nur ein selektiver Transport von Stoffwechselsubstraten abläuft, während andererseits die Atemgase aufgrund ihrer Lipidlöslichkeit frei diffundieren können.

2.7.1 Blut-Hirn-Schranke

Anatomie und Schrankenfunktion

Anatomisches Substrat der Blut-Hirn-Schranke sind die **Endothelzellen** der Hirnkapillaren (➔ Abb. 2.37). Sie besitzen besondere Eigenschaften, die für die Barrierefunktion verantwortlich sind:

- Tight Junctions verschließen die Räume zwischen den Endothelzellen vollständig. Eine Passage ist also nur durch die Endothelzellen selbst möglich.
- Die lipidhaltige Membran der Endothelzellen ist für wasserlösliche Moleküle nur wenig durchlässig.
- Enzyme in den Endothelzellen können Transmitter inaktivieren; Adrenalin, das aus dem Nebennierenmark freigesetzt wird und im Blut zirkuliert, erreicht das Gehirn in veränderter Form. Umgekehrt kann aber auch Adrenalin, das aus Neuronen im Gehirn stammt, nicht unverändert ins Blut gelangen.

Astrozyten umgeben mit ihren Fortsätzen die Hirnkapillaren. Durch die Spalten zwischen den Fortsätzen (Gap Junctions) können auch große Moleküle hindurchtreten; die Astrozyten leisten somit keinen Beitrag zur Barrierefunktion der Blut-Hirn-Schranke.

Austauschfunktion der Blut-Hirn-Schranke

Für den Stoffaustausch zwischen Blut und Hirngewebe über die Blut-Hirn-Schranke stehen 3 Wege zur Verfügung, wovon

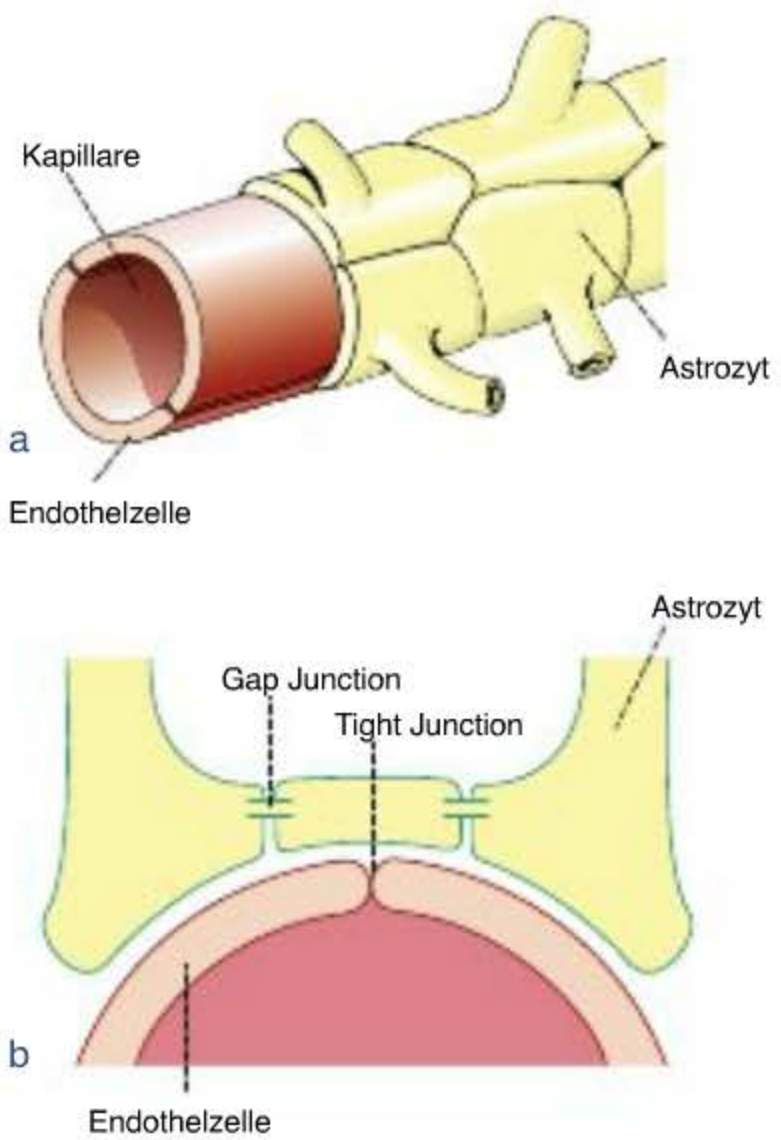


Abb. 2.37 Aufbau der Blut-Hirn-Schranke. Anatomisches Substrat der Blut-Hirn-Schranke sind die Endothelzellen der Hirnkapillaren, zwischen den Astrozyten verbleiben dagegen so große Spalten, dass auch große Moleküle hindurchtreten können.
a Räumliche Anordnung.
b Querschnitt.

der erste weniger, die beiden letzten stärker selektive Transportmechanismen darstellen.

Passage lipidlöslicher Substanzen Weil die Membranen der Endothelzellen Lipide enthalten, sind sie für lipidlösliche Substanzen kein Hindernis. Neben den Atemgasen O_2 und CO_2 können auch Narkosegase und lipidlösliche Blutbestandteile die Endothelzellen und damit die Blut-Hirn-Schranke entlang ihrem Partialdruck- bzw. Konzentrationsgradienten passiv passieren. Für die Passage sind die physikalischen Eigenschaften der jeweiligen Substanzen maßgeblich, also das Ausmaß der Lipidlöslichkeit.

Carriervermittelter Transport Das Gehirn benötigt große Mengen an D-Glucose als Substrat seines Stoffwechsels. D-Glucose ist nicht lipidlöslich und wird mithilfe spezifischer Transportsysteme über die Blut-Hirn-Schranke vom Blut ins Hirngewebe transportiert. Auch für weitere vom Gehirn benötigte Substanzen bestehen spezifische selektive Carriersysteme an den Membranen der Gefäßendothelien. Diese spezifischen Carriersysteme gehören der Familie der sog. Solute Carriers (SLC) an, welche u. a. den Transport von D-Glucose (hauptsächlich Glut1), Lactat, Pyruvat, Ketonkörpern und Acetat (MCT) vermitteln.

Aktiver Transport An den Gefäßendothelien laufen auch aktive Transportvorgänge ab. Grundlage des aktiven Transports ist die Existenz einer membranständigen Na^+-K^+-ATPase (s. a. ➤ Abb. 2.3). Die funktionelle Bedeutung dieser sog. ABC-Transporter (ABC = „ATP-binding cassette, Membrantransporter mit der Fähigkeit zur ATP-Bindung) liegt nicht nur darin, dass sie die Ionen- und Flüssigkeitszusammensetzung des Extrazellulärraums des Gehirns regulieren, sondern auch den Transport von Substanzen aus dem Gehirn aktiv steuern. Ein wichtiges Protein ist in diesem Zusammenhang das P-Glykoprotein, welches auch bei der Arzneimittelentgiftung des Gehirns eine Rolle spielt.

2.7.2 Blut-Liquor-Schranke und Liquor cerebrospinalis

Permeabilität Bei einigen Kapillaren des Gehirns sind die Zwischenzellräume durchlässiger als bei den übrigen Kapillaren. Solche etwas weiter geöffneten Interzellularspalten sind am Plexus choroideus zu finden. Vom Ventrikelliquor werden die Plexuskapillaren nur noch durch eine Ependymschicht getrennt, die mäßig durchlässig ist. Damit ist das Substrat der Blut-Liquor-Schranke epithelialer Natur, während die Blut-Hirn-Schranke in den Kapillaren liegt.

MERKE

Die Blut-Liquor-Schranke hat andere Permeabilitätscharakteristika als die Blut-Hirn-Schranke.

Durch die Blut-Liquor-Schranke können bestimmte Vitamine und Nukleotide aus dem Blut in den Liquor und damit ins Hirngewebe gelangen. Vor allen Dingen aber ermöglicht diese strukturelle Anordnung die Produktion eines Großteils des Liquor cerebrospinalis.

Tab. 2.6 Zusammensetzung von Blutplasma und Liquor.

Substanz	Blutplasma	Liquor
Natrium	145 mmol/l	147 mmol/l
Kalium	4,6 mmol/l	3 mmol/l
Calcium	2,5 mmol/l	1,2 mmol/l
Chlorid	102 mmol/l	120 mmol/l
Glucose	5 mmol/l	3,3 mmol/l
Proteine	75 g/l	0,2 g/l

Liquorbildung und -resorption Die Zusammensetzung des Liquors weicht von der eines reinen Plasma-Ultrafiltrats ab (➤ Tab. 2.6). Es sind also aktive Transportvorgänge beteiligt, wenn der Liquor am Plexusependym gebildet wird. Dadurch kann die Zusammensetzung des Liquor cerebrospinalis sehr exakt reguliert werden. Die Resorption des Liquors ist hingegen ein rein passiver Vorgang. Er wird durch den hydrostatischen Druckgradienten zwischen Liquor und Hirnvenenblut im Bereich der Arachnoidalvilli und der Wurzeltaschen der Hirn- und Spinalnerven bestimmt.

ZUSAMMENFASSUNG

Die Blut-Hirn-Schranke im Kapillarendothel und in den Tight Junctions verhindert den Eintritt zahlreicher wasserlöslicher Substanzen aus dem Blut in das Gehirn. Sie ermöglicht mithilfe von unterschiedlichen Carriern auch den Transfer von Nährstoffen in das Gehirn und den selektiven Austransport auch körperfremder Substanzen. Außerdem können lipidlösliche Verbindungen, insbesondere die Atemgase, die Blut-Hirn-Schranke frei passieren.

Fragen

Wo ist die Blut-Hirn-Schranke lokalisiert?
Denken Sie bei der Beantwortung an die Austauschfunktion der Blut-Hirn-Schranke.

007 IMPP-Fragen

2.8 Hirndurchblutung

W. Kuschinsky, E.-J. Speckmann

Kasuistik

Achim hatte bisher einen ruhigen Dienst in der Notfallaufnahme. Doch dann wird ein Patient angekündigt, der als Fußgänger beim Überqueren einer Straße von einem PKW angefahren worden sei. Als der Rettungswagen kommt, berichtet der Notarzt, er habe den Verletzten bewusstlos und mit weiten, starren Pupillen vorgefunden. Die Atmung sei flach gewesen, Blutungen am Kopf, Gesicht und Hals; überdies auch Blutungen mit Hirnaustritt aus einer Stirnwunde habe er steril abgedeckt. Aktuell fehle jede Spontanmotorik, der Patient reagiere nicht auf Schmerzreize. Der systolische Blutdruck betrage

95 mmHg, die Herzfrequenz 90/min. Achim übernimmt den bereits intubierten Patienten auf die Intensivstation, wo sich sein Zustand aber nicht bessert: Er bleibt bei künstlicher Beatmung bewusstlos, der systolische Blutdruck sinkt auf 70 mmHg, der Puls auf 60/min. Die rektale Körpertemperatur beträgt 32,2 °C. Im EEG ist keine elektrische Aktivität nachweisbar. Aus der klinischen Situation des Patienten, dem Null-Linien-EEG und weiteren Untersuchungen ergibt sich die Verdachtsdiagnose Hirntod. Achim leitet das Verfahren der Hirntodfeststellung ein. ❚❚

Zur Orientierung

Die Gehirndurchblutung ist eng an den Funktionszustand des Gehirngewebes gekoppelt. Mittler der lokalen Kopplung sind Signalstoffe, die funktions- (K^+) und stoffwechselabhängig (H^+, Adenosin) vom Hirngewebe freigesetzt werden und hierdurch die Widerstandsgefäße des Gehirns beeinflussen. Neben dieser Vasomotorik verfügen die Hirngefäße über eine Autoregulation, welche die Durchblutung bei wechselnden Perfusionsdrücken konstant hält. Die Ischämie des Gehirns hat innerhalb von Sekunden Funktionsausfälle zur Folge, die je nach dem Ausmaß der Ischämie schon nach wenigen Minuten irreversibel werden können.

2.8.1 Werte in Ruhe und bei Aktivierung

Normalwerte

Durch das Gehirn fließen unter Ruhebedingungen ca. 50 ml Blut/100 g Hirngewebe und Minute. Der O_2-Verbrauch liegt bei ca. 3 ml O_2/100 g Hirngewebe und Minute. Der Sauerstoff wird zur Oxidation von Glucose verwendet. Der Energiebedarf des Gehirns liegt bei 15% des Energiebedarfs des Gesamtorganismus. Neben Glucose können nur unter speziellen Bedingungen Ketonkörper als zusätzliches Substrat des Hirnstoffwechsels herangezogen werden. Hierzu muss die Plasmakonzentration der Ketonkörper auf das Mehrfache des Normalwerts erhöht sein, wie dies beim mehrtägigen Fasten oder bei diabetischer Ketoazidose der Fall ist.

MERKE

Durchblutung und O_2-Verbrauch des Gehirns sind regional unterschiedlich hoch, wobei in der grauen Substanz 3–4-fach höhere Werte als in der weißen Substanz zu finden sind.

Hirndurchblutung bei funktioneller Aktivierung

Bei einer funktionellen Aktivierung einzelner Hirnareale steigt die Durchblutung lokal in diesen Hirnarealen an (➤ Abb. 2.38). Dadurch wird der erhöhte Bedarf an O_2 und Glucose gedeckt. Der erhöhte Energiebedarf entsteht durch die Aktivierung von energiefordernden Pumpen in den Zellmembranen des aktivierten Gewebes (➤ Kap. 2.1.2). Diese Pumpen garantieren die ungleichmäßige Ionenverteilung zwischen den Zellen und der Extrazellulärflüssigkeit des Gehirns, die sonst durch Ionenströme über die Membran der zellulären Elemente des Gehirns verändert würde (s. a. ➤ Kap. 2.2 und ➤ Kap. 2.4).

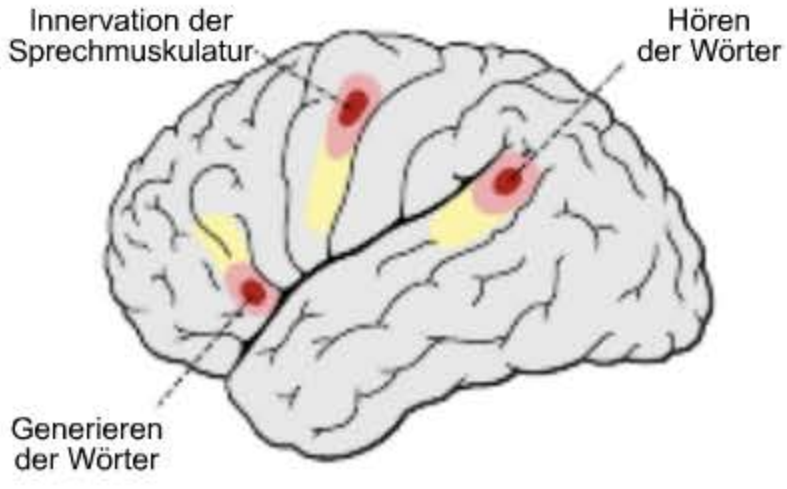


Abb. 2.38 Regionale Durchblutungsanstiege in der Hirnrinde beim Sprechen. Die Durchblutungsanstiege zeigen an, in welchen Hirnregionen eine Aktivierung stattfindet, da dort die Blutversorgung des Gewebes gesteigert wird. Regionale Durchblutungsanstiege sind sensitive Indikatoren für funktionelle Aktivierungen des Gehirns. Rot = Anstieg der Durchblutung auf Werte über 20% des Ausgangswertes, gelb = Anstieg auf Werte unter 20%.

Nachweismethoden

Die Methoden zur Messung der Hirndurchblutung basieren auf dem Fick-Prinzip (➤ Kap. 8.4.2). Dabei wird in der Regel gemessen, wie stark eine Indikatorsubstanz regional ausgewaschen wird. Um zu messen, wie hoch der regionale Stoffwechsel (verändert) ist, wird die Anreicherung von radioaktiver 2-Desoxyglucose, einem Glucoseanalog, mit der Positronenemissionstomographie (PET) bestimmt. Die PET wird auch eingesetzt, um neben der Hirndurchblutung die Dichte von Rezeptoren zu bestimmen (➤ Kap. 5.1). Im Gegensatz zu diesen quantitativen invasiven Methoden erlaubt die nichtinvasive funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT, fMRI) eine qualitative Abschätzung von lokalen Funktionsänderungen im Gehirn anhand von Signalen, die u. a. durch Durchblutung und Oxygenierung bestimmt werden (➤ Kap. 5.1).

2.8.2 Regulation

Die Hirndurchblutung wird über die Widerstandsgefäße des Gehirns reguliert. Deren glatte Muskeln erhalten bei einer lokalen funktionellen Aktivierung bestimmte Signale.

Regulierende Faktoren

Lokale Faktoren Die Signale sind lokale, funktionsabhängige und metabolische Faktoren, die aus den aktivierten Zellen freigesetzt werden, über die Extrazellulärflüssigkeit des Gehirns zu den Widerstandsgefäßen gelangen und diese dilatie-

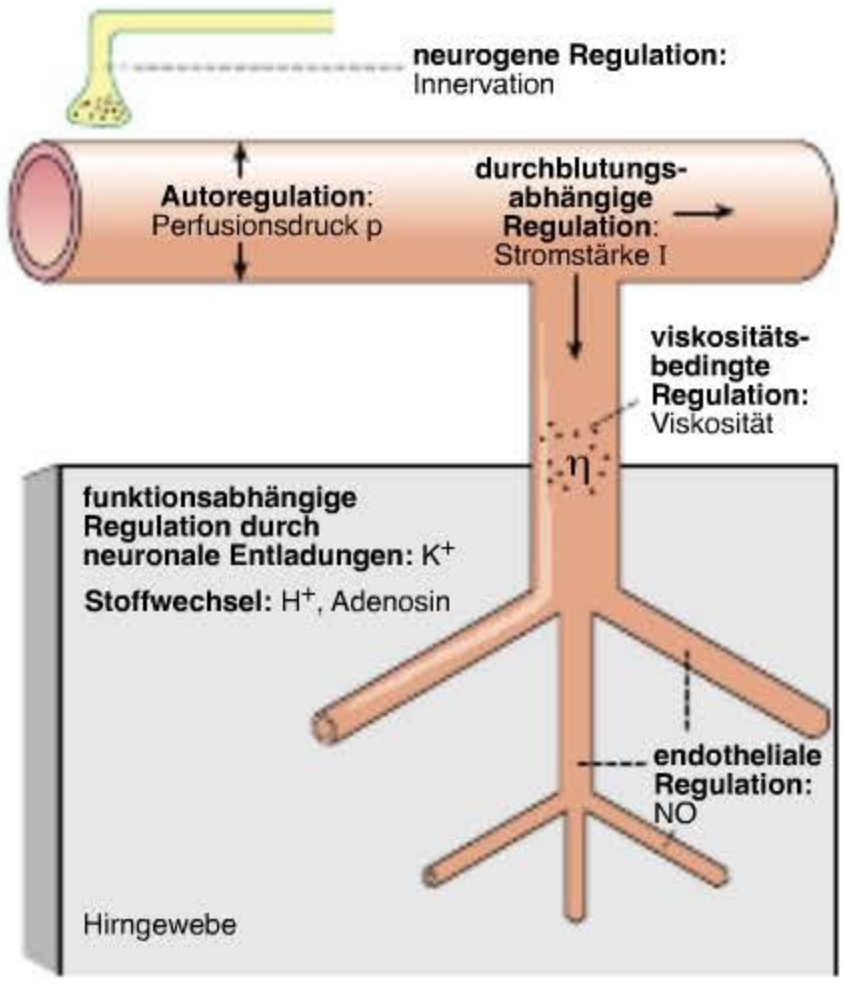


Abb. 2.39 Regulierende Faktoren der Hirndurchblutung. Die neurogene Regulation hat ihren Schwerpunkt an den in der Pia mater gelegenen Arterien (große Gefäße), die funktionsabhängige und metabolische Regulation wird dagegen eher an den Arteriolen im Gewebe wirksam.

ren. Der wichtigste funktionsabhängige Faktor ist das K^+, das bei jedem Aktionspotenzial freigesetzt wird. Zusätzlich wirksam sind stoffwechselabhängige, d. h. metabolische Faktoren wie H^+ und Adenosin. Ihre Bildung hängt vom Verhältnis zwischen O_2-Bedarf und O_2-Angebot ab. Wie eine erhöhte K^+-Konzentration rufen auch eine erhöhte H^+- und Adenosin-Konzentration eine Dilatation der Hirngefäße hervor. Gemeinsam ist diesen funktions- und stoffwechselabhängigen Faktoren, dass sie lokal wirksam werden. Sie werden jeweils an der Stelle freigesetzt, an der die Aktivität erhöht ist, und können dort eine Mehrdurchblutung auslösen.

Allgemeine Faktoren Die Hirngefäße stehen unter verschiedenen weiteren regulatorischen Einflüssen, die mehr global als regional wirksam werden und im Prinzip auch an den Gefäßen vieler anderer Organe zu finden sind (➤ Abb. 2.39):

- Eine sympathische Innervation kann eine tonisierende konstriktorische Wirkung auf Blutgefäße ausüben, die allerdings im Vergleich zu anderen Organen – wie Haut oder Skelettmuskel – von geringer Bedeutung ist.
- Eine gegengerichtete, mäßig dilatierende Wirkung übt das Endothel auf die glatte Gefäßmuskulatur über die Freisetzung von Stickstoffmonoxid (NO) und Derivaten der Arachidonsäure aus.
- Zusätzlich kann die Abscherung des Gefäßendothels durch das vorbeiströmende Blut eine weitere Dilatation vorgeschalteter Blutgefäße verursachen (durchblutungsabhängige Dilatation). Hierdurch wird die Durchblutungszunahme optimiert.

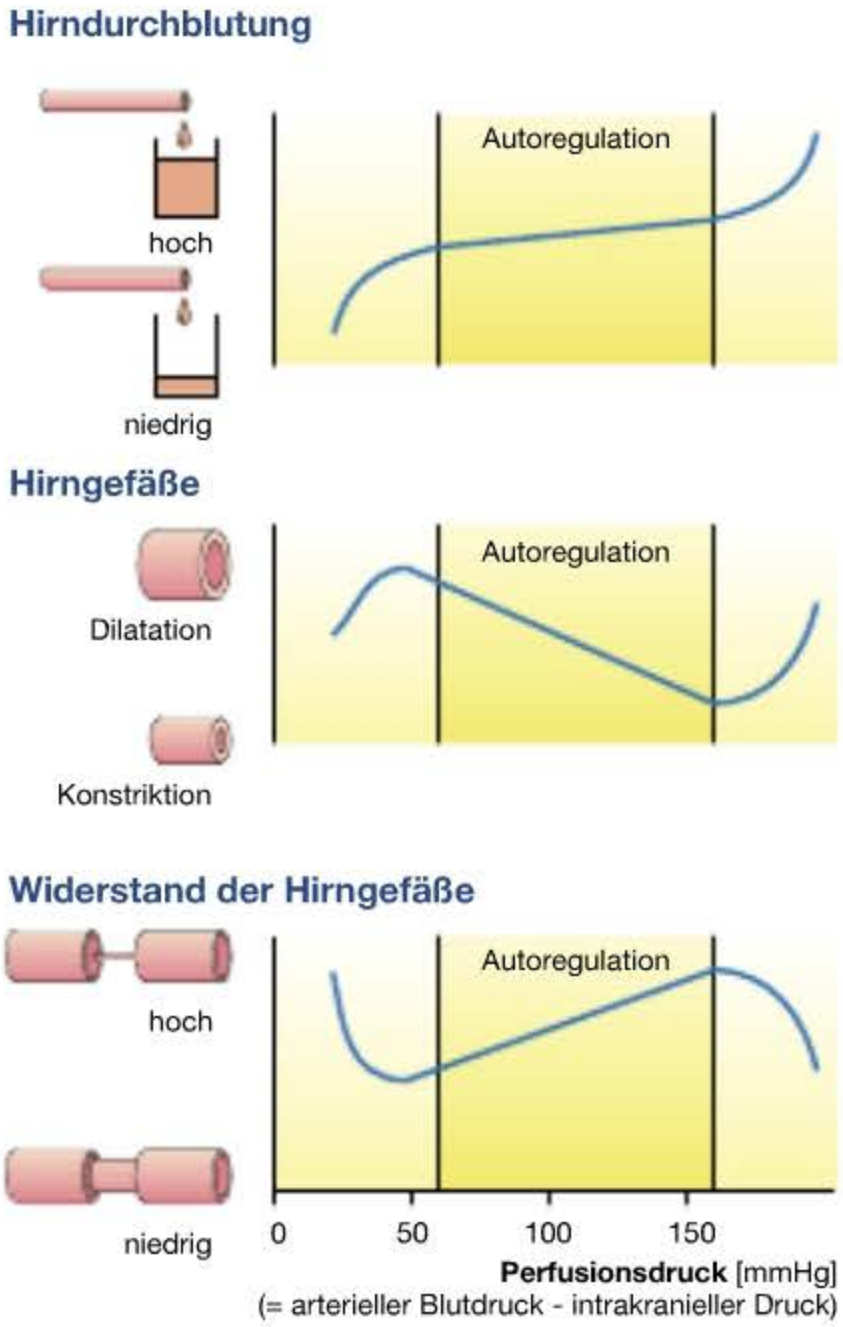


Abb. 2.40 Autoregulation der Hirndurchblutung. Im autoregulierten Bereich wird die Durchblutung bei wechselndem Perfusionsdruck weitgehend konstant gehalten. Wegen des niedrigen intrakranialen Drucks kann der Perfusionsdruck in erster Näherung mit dem arteriellen Blutdruck gleichgesetzt werden. Bei hohen Perfusionsdrücken können die Hirngefäße gegen den Innendruck keine ausreichende Gegenkraft entwickeln: Sie werden aufgedehnt, ihr Widerstand sinkt, und die Hirndurchblutung steigt stärker an, als durch die Druckerhöhung zu erwarten ist. Bei niedrigem Perfusionsdruck reicht die Dilatation der Hirngefäße nicht aus, um die Durchblutung aufrechtzuerhalten. Bei extrem niedrigem Druck (Herzstillstand) verengen sich die Gefäße durch ihre elastischen Rückstellkräfte.

- Wird das Blut zähflüssiger (Viskositätsanstieg), sinkt die Durchblutung. Unter physiologischen Bedingungen wird eine solche Durchblutungsabnahme durch eine Vasodilatation verhindert, die es ermöglicht, dass die Hirndurchblutung und damit der Sauerstoff- und Glucosetransport zum Gehirn unverändert bleiben.

Autoregulation

Ein weiterer Faktor, dessen Änderung eine Reaktion der Hirngefäße verursacht, ist der **Perfusionsdruck** des Gehirns. Der Druck, mit dem das Gehirn perfundiert wird, wird unter physiologischen Bedingungen praktisch durch den arteriellen Blutdruck bestimmt. Der intrakraniale Druck, der in entgegen-

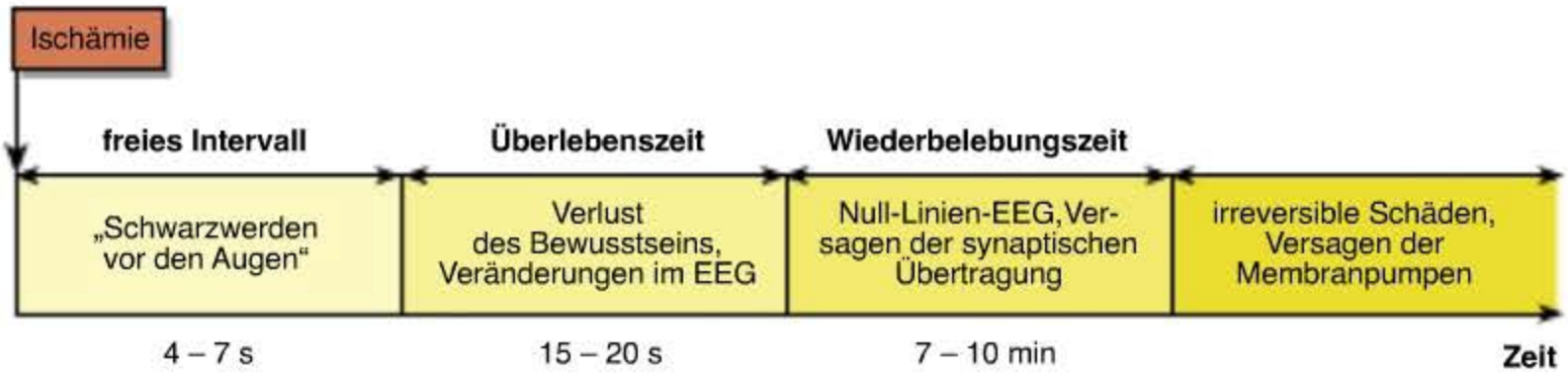


Abb. 2.41 Zentralnervöse Veränderungen bei akutem Durchblutungsstopp des Gehirns.

gesetzter Richtung wirksam ist, also vom Gehirngewebe zum Gefäßsystem hin, beträgt normalerweise nur wenige mmHg.

zerebraler Perfusionsdruck =
mittlerer arterieller Blutdruck – intrakranialer Druck

Autoregulation ist definiert als Konstanz der Durchblutung bei wechselnden Perfusionsdrücken (➤ Kap. 8.3.3). Die Zusammenhänge zwischen Gefäßreaktion, Durchblutung und Gefäßwiderstand bei unterschiedlichen Perfusionsdrücken sind in ➤ Abb. 2.40 dargestellt. Autoregulation ist in einem mittleren Druckbereich oberhalb und unterhalb des physiologischen Perfusionsdrucks vorhanden.

Klinik Hirndruck, Hirnischämie und Hirntod

Hirndrucksteigerung Unter pathophysiologischen Bedingungen, z. B. beim Hirnödem, kann der intrakraniale Druck so stark ansteigen, dass der Perfusionsdruck für eine adäquate Gewebeversorgung nicht mehr ausreicht: Die Grenzen des Autoregulationsbereichs sind dann erreicht (➤ Abb. 2.40).

Ischämie des Gehirns Eine Ischämie (Mangeldurchblutung) tritt im Gehirn als Folge eines Gefäßverschlusses im Versorgungsgebiet des Blutgefäßes auf und führt akut zum Schlaganfall. Die Minderversorgung mit O_2 und Substraten im mangeldurchbluteten Hirngewebe hat neurologische Ausfallerscheinungen (z. B. Lähmungen, sensorische Defekte) zur Folge. Bleibt eine spontane oder zu einem frühen Zeitpunkt therapeutisch erwirkte Reperfusion des verschlossenen Blutgefäßes aus, geht Gehirngewebe schon nach Minuten irreversibel zugrunde (Hirninfarkt), und die Ausfallerscheinungen können persistieren.

Ein vollständiger Durchblutungsstopp, z. B. als Folge eines Herzstillstands, kann die Hirnfunktion in ihrer Gesamtheit lähmen. Die zeitliche Abfolge der hierbei ablaufenden Veränderungen ist in ➤ Abb. 2.41 wiedergegeben.

Feststellung des Hirntods* Das Erlöschen der Hirnfunktion führt in wenigen Sekunden zum Atemstillstand und damit zum Tod. Durch die Entwicklung der Medizintechnik und der Intensivmedizin, etwa bei der künstlichen Beatmung, ist es möglich, dass Organe eines Patienten für einen begrenzten Zeitraum überleben können, auch wenn die Hirnfunktion nicht mehr vorhanden ist. Diese Situation führte zu einer veränderten Definition des Todes. Es wird zwischen dem Hirntod und dem biologischen Tod unterschieden **(dissoziierter Hirntod)**.

Der **Hirntod** wird als der Tod des Menschen bestimmt, weil das Gehirn als das Zentrum des personalen Lebens gilt. Er wird definiert als Zustand des irreversiblen Erloschenseins der Gesamtfunktion des Gehirns, des Kleinhirns und des Hirnstamms, bei einer durch kontrollierte Beatmung noch aufrechterhaltenen Herz-Kreislauf-Funktion. Die Feststellung des Hirntods entbindet den Arzt von der weiteren Behandlung.

Die **Hirntoddiagnostik** stützt sich in der Bundesrepublik Deutschland auf die Empfehlungen der Bundesärztekammer. Diese Empfehlung lautet:

- Vorliegen einer akuten schweren primären oder sekundären Hirnschädigung, Ausschluss von Intoxikationen, neuromuskulärer Blockade, Unterkühlung, Kreislaufschock, endokrinem oder metabolischem Koma als Ursache für den Ausfall der Hirnfunktion,
- Feststellung der klinischen Symptome von Koma, Hirnstammareflexie (u. a. Korneal-, Husten-, Schluckreflex) und Atemstillstand,
- Nachweis der Irreversibilität des Hirnfunktionsverlustes.

Das Vorliegen aller dieser Befunde muss übereinstimmend von 2 Ärzten festgestellt und dokumentiert werden. Beide Ärzte müssen über mehrjährige Erfahrung in der Intensivbehandlung von Patienten mit schwerer Hirnschädigung verfügen.

Bei einer beabsichtigten Organentnahme zur Transplantation müssen beide Ärzte unabhängig von einem Transplantationsteam sein. Die Kriterien zur Feststellung des Hirntods sind grundsätzlich so angelegt, dass sie durch rein klinische Beobachtungen mit der notwendigen Sicherheit möglich sind. Die Feststellung des Hirntods nach den von der Bundesärztekammer vorgegebenen Kriterien gilt auch für eine mögliche Organentnahme.

** Dieser Abschnitt wurde unter klinischer Beratung von K. van Ackern, Mannheim, verfasst.*

ZUSAMMENFASSUNG

Die Prinzipien, nach denen die Durchblutung des Gehirns reguliert wird, sind von denen anderer Organe weniger verschieden, als früher angenommen wurde. Es finden sich eher quantitative als qualitative Unterschiede. So spielt im Gehirn das Kalium eine wichtige Rolle im Rahmen der lokalen Kopplung zwischen neuronaler Aktivität und Durchblutung. Auch die Autoregulation (= weitgehende Konstanz der Durchblutung bei wechselndem Perfusionsdruck) hat eine ähnliche Bedeutung wie an anderen Organen. Im Gegensatz zu anderen Organen muss beim Perfusionsdruck des Gehirns neben dem arteriellen Blutdruck auch der intrakraniale Druck berücksichtigt werden, der unter pathophysiologischen Bedingungen erhöht sein kann und dann zu Hirndrucksymptomen bei neurochirurgischen Patienten führen kann.

Fragen

1 Welche Signale erhalten die Gefäße des Gehirns im Rahmen einer funktionellen Aktivierung, die dann zu einer Vasodilatation führen?
Denken Sie bei der Beantwortung an die Angriffspunkte am Gefäßbaum (große bzw. kleine Gefäße).

2 Welches Zeitfenster existiert bei einem akuten vollständigen Verschluss einer großen Hirnarterie bis zum Beginn irreversibler Schäden im Gehirngewebe?
Denken Sie bei der Beantwortung an die Wiederbelebungszeit des Gehirns.

008 IMPP-Fragen

KAPITEL

3 Sensorisches System

3.1 Somatoviszerale Sensibilität 50
3.1.1 Grundlagen 50
3.1.2 Reizaufnahme und -weiterleitung 53
3.1.3 Vom peripheren Nerv zum Thalamus 62
3.1.4 Somatosensorischer Kortex 64
3.1.5 Subjektive Sinnesphysiologie – Psychophysik . 66

3.2 Nozizeption und Schmerz 68
3.2.1 Reizaufnahme und -weiterleitung 68
3.2.2 Spinale Organisation der Nozizeption 73
3.2.3 Zentrale Organisation von Nozizeption und Schmerz 75
3.2.4 Schmerztherapie 77

3.3 Visuelles System 80
3.3.1 Einleitung 81
3.3.2 Geometrische Optik* 81
3.3.3 Pupille* 87
3.3.4 Augeninnendruck 91
3.3.5 Signalverarbeitung in der Netzhaut 92
3.3.6 Retinale Wahrnehmungsmechanismen 100
3.3.7 Neurophysiologie der zentralen Sehbahn 110
3.3.8 Augenbewegungen 114
3.3.9 Optische Täuschungen 118

3.4 Auditorisches System 121
3.4.1 Physiologische Akustik 122
3.4.2 Aufbau des Ohrs 124
3.4.3 Funktionsweise der Cochlea 126
3.4.4 Architektur und Funktion der Hörbahn 134
3.4.5 Schwerhörigkeit und audiometrische Testverfahren 135
3.4.6 Sprechen 137
3.4.7 Ausblick 139

3.5 Vestibuläres System 141
3.5.1 Aufbau des Vestibularapparats 141
3.5.2 Funktionsweise der Vestibularorgane 142
3.5.3 Architektur und Funktion der zentralen vestibulären Verschaltungen ... 145
3.5.4 Funktionsprüfung des vestibulären Systems .. 149

3.6 Gustatorisches System 151
3.6.1 Geschmack – im engen Sinne 151
3.6.2 Bau der Geschmacksorgane 152
3.6.3 Funktionsweise des Geschmacksorgans 153
3.6.4 Zentrale Verschaltung und Regulation 155

3.7 Olfaktorisches System 157
3.7.1 Was ist Geruch? 158
3.7.2 Bau des Geruchsorgans 158
3.7.3 Funktionsweise des Geruchsorgans 159
3.7.4 Architektur der zentralen Verschaltung 160
3.7.5 Weitere „olfaktorische" Systeme 162

Zur Orientierung

Das klassische Konzept der 5 Sinne (Sehen, Hören, Riechen, Schmecken, Fühlen) ist der Abgrenzung weiterer Modalitäten gewichen, über deren Gesamtanzahl allerdings keine Einigung besteht. Im Folgenden werden im ➤ Kap. 3.1 die somatoviszerale Sensibilität, die Modalitäten Tastsinn (Oberflächensensibilität), Propriozeption (Tiefensensibilität), Temperatursinn und Juckempfindung besprochen, im ➤ Kap. 3.2 der Schmerzsinn (Nozizeption) und in den dann folgenden Kapiteln nacheinander das Sehen (➤ Kap. 3.3), das Hören (➤ Kap. 3.4), der Gleichgewichtssinn (➤ Kap. 3.5), das Schmecken (➤ Kap. 3.6) und das Riechen (➤ Kap. 3.7).

3.1 Somatoviszerale Sensibilität

Chr. Alzheimer

Kasuistik

Susanne ist 41 Jahre alt, als eines Tages ihre rechte Hand teilweise taub wird. Eben hat sie noch problemlos telefoniert, beim Auflegen aber schon ein merkwürdiges Gefühl in der rechten Hand gehabt, und jetzt, als sie sich ein paar Notizen zum Gespräch machen will, fühlt sie zwar noch den Stift in ihrer rechten Hand und kann auch ganz normal schreiben, aber dass ihre Hand auf dem Notizblock liegt, merkt sie kaum noch. Susanne ist äußerst beunruhigt – als sie sich zum Frühstück ihre Orangen aus dem Kühlschrank holt, spürt sie zwar deren Kälte, kann aber die leicht gewellten Oberflächen mit der rechten Hand nicht mehr ertasten. Sie schüttelt ihre rechte Hand mehrmals und kneift sich dann in den kleinen Finger – das tut weh wie sonst auch, aber das Taubheitsgefühl ist dadurch nicht verschwunden. Wenig später nimmt Susanne einen Anruf auf ihrem Handy entgegen – und spürt dabei den Vibrationsalarm des Telefons sehr deutlich. Das ergibt für sie nun endgültig keinen Sinn mehr.

Tags darauf geht Susanne zum Hausarzt statt zur Arbeit. Der überweist sie zum Neurologen, und dieser wiederum stellt bei einer detaillierten neurologischen Untersuchung der Somatosensibilität folgende Beeinträchtigungen an der rechten Handfläche und dem Handrücken fest: Die Schwelle für Berührungsreize ist deutlich erhöht. Die Oberflächenbeschaffenheit eines Gegenstandes kann durch Befühlen nicht erfasst werden, ebenso wenig seine räumliche Struktur (fehlende Stereognosis). Zwei eng nebeneinander auf die Haut gesetzte Zirkelspitzen können nicht als getrennte Reizorte erkannt werden (fehlende Zwei-Punkt-Diskrimination). Auf die Haut „geschriebene" Zahlen können nicht angegeben werden (fehlende Graphästhesie). Erhalten sind dagegen das Vibrationsempfinden, das durch Aufsetzen einer angeschlagenen Stimmgabel getestet wird, die Temperaturwahrnehmung und das Schmerzempfinden. Ebenso wird bei passivem Bewegen des kleinen rechten Fingers durch den Untersucher die Gelenkstellung (mit geschlossenen Augen) richtig erkannt (erhaltener Lagesinn). Schreiben und motorische Kraftentfaltung sind normal.

Die Nervenleitungsgeschwindigkeit der Handnerven ist normal, was gegen die Schädigung eines peripheren Nervs als Ursache der Beschwerden spricht. Dann müssten nämlich alle Qualitäten im somatosensiblen Versorgungsgebiet des Nervs gleichermaßen betroffen sein, was nicht der Fall ist. Schließlich lässt sich in MRT und zerebraler Angiographie die Ursache nachweisen: Eine Gefäßfehlbildung (Mikroaneurysma) im Gyrus postcentralis des linken parietalen Kortex (primärer somatosensorischer Kortex) hat zu einer kleinen Blutung geführt.

Vereinfacht nach einem Fallbericht in Neuropsychologia 1996; 34:669–87.

009 Audio: Sensorisches System

Zur Orientierung

Im Gegensatz zu den anderen sensorischen Systemen, die jeweils über ein einziges Sinnesorgan (Auge, Ohr, Nase, Zunge) verfügen, umfasst die somatoviszerale Sensibilität ein weitverzweigtes Netz komplexer Subsysteme, deren Rezeptoren in der Haut, dem Bewegungsapparat und den Eingeweiden liegen. In der Haut analysiert eine ganze Batterie unterschiedlicher Messfühler mechanische und thermische Einwirkungen auf die Körperoberfläche. Die Hand ist ein hoch entwickeltes und sehr empfindliches Tastorgan. Bei der taktilen Erfassung eines Gegenstands müssen die sensorischen Informationen der palmaren Hautrezeptoren mit der Motorik der tastenden Finger verrechnet werden – eine äußerst komplexe Leistung, die sonst nur das visuelle System vollbringt. Mechanorezeptoren im skelettomuskulären System fungieren als periphere Sensoren bei der Steuerung der Willkürmotorik. Chemo- und Mechanorezeptoren in den Eingeweiden liefern dem ZNS kontinuierlich Informationen über den Funktionszustand der inneren Organsysteme.

3.1.1 Grundlagen

Einteilung und Leistungen der Somatosensibilität

Somatosensibilität Die somatische Sensibilität (Somatosensibilität) wird unterteilt in:

- die Oberflächensensibilität mit Messfühlern in der behaarten und unbehaarten Haut,
- die Tiefensensibilität (Propriozeption) mit Messfühlern in Skelettmuskeln, Sehnen und Gelenken,
- die viszerale Sensibilität (Enterozeption).

Leistungen der Somatosensibilität Die vielfältigen Leistungen der Somatosensibilität lassen sich am Beispiel eines aufzufangenden Balls veranschaulichen: Der Ball kommt mit einer bestimmten Geschwindigkeit angeflogen, und beim Zugreifen entstehen Druck- und Scherkräfte auf die Handflächen. Der gefangene Ball hat eine bestimmte Form, Größe und Textur. Er kann griffig oder glitschig sein und sich je nach Jahreszeit warm oder kalt anfühlen. All diese Eigenschaften kann man (mit geschlossenen Augen) im buchstäblichen Sinn be-greifen – die Leistungen zur Erkennung dieser Eigenschaften werden als **Oberflächensensibilität** bezeichnet, die entsprechenden Messfühler in der Haut als kutane Mechano- bzw. Thermorezeptoren. Beim Fangen des Balls ändern sich aber auch die Winkelstellungen an Finger-, Hand-, Arm- und Schultergelenken, Muskeln kontrahieren sich, und Sehnen werden gedehnt. Die Messfühler an Muskeln, Sehnen und Gelenken liefern uns vom visuellen System unabhängige Informationen über Stellung, Kraft und Bewegung unseres skelettomuskulären Systems in den 3 Dimensionen des Raums. Dies wird als **Tiefensensibilität** oder Propriozeption bezeichnet. Muss der Ball, wenn er

nicht gefangen wurde, z. B. aus einem Brennnesselfeld geholt werden, können 2 weitere somatosensible Sinnesempfindungen auftreten: der „brennende" Schmerz (durch die Ameisensäure und andere Säuren in den Nesselblättern) und heftig juckende Quaddeln, sog. Nesseln (durch das Histamin in den Blättern). Nach dem lateinischen Namen der Brennnessel (urtica) wird die Nesselsucht auch als Urtikaria bezeichnet. Schmerz und Juckreiz werden durch unterschiedliche freie Nervenendigungen in der Haut vermittelt.

Modalitäten Am genannten Beispiel wird deutlich, dass die Somatosensibilität 5 voneinander abgrenzbare Arten von Sinnesempfindungen vermittelt, die als Sinnesmodalitäten bezeichnet werden:

- Tastsinn (Oberflächensensibilität),
- Propriozeption (Tiefensensibilität),
- Temperatursinn,
- Schmerzsinn (Nozizeption),
- Juckempfindung.

Submodalitäten Innerhalb einer Modalität gibt es einzelne Qualitäten bzw. Submodalitäten. Bei der Oberflächensensibilität kann man z. B. die Submodalitäten Berührung, Druck, Dehnung und Vibration unterscheiden, beim Sehen sind es Helligkeit, Form, Farbe und Bewegung (➢ Tab. 3.1).

Reize, Rezeptoren und Sinneskanäle

Reize

Eigenschaften Unabhängig von den Eigentümlichkeiten der verschiedenen Sinne werden in jedem System 4 essenzielle Eigenschaften eines Reizes codiert. Es handelt sich dabei um seine:

- Qualität,
- Intensität,
- Dauer,
- räumliche Dimension.

Adäquater Reiz und Gesetz der spezifischen Sinnesenergien Bereits 1840 beschrieb der Berliner Anatom, Physiologe und Pathologe Johannes Müller das „Gesetz der spezifischen Sinnesenergien", wonach jeder Sinneskanal nur eine einzige Sinnesempfindung codiert, unabhängig von der Art der Reizung. So nehmen etwa die Fotorezeptoren des Auges einen Schlag auf den Augapfel nicht als mechanischen Stimulus auf, sondern vermitteln dem ZNS einen Lichteindruck („Sternchensehen").

Tab. 3.1 Sinnesmodalitäten. Beispiele für Modalitäten und die zugeordneten Submodalitäten.

Modalität (Beispiele)	Submodalitäten (Qualitäten)
Tastsinn	Berührung, Druck, Dehnung und Vibration
Propriozeption	Lage-/Stellungssinn, Bewegungssinn und Kraftsinn
Temperatursinn	Wärmesinn und Kältesinn
Sehen	Helligkeit, Form, Farbe und Bewegung

MERKE

Der **adäquate Reiz** ist derjenige physikalische oder chemische Stimulus, der die geringste Energie benötigt, um an einem bestimmten Rezeptor eine Änderung des Membranpotenzials hervorzurufen.

Rezeptoren

Selektivität Die hohe Selektivität der Sinnesrezeptoren für eine bestimmte Reizart (z. B. Lichtquanten, Schallwellen, Geruchsmoleküle, mechanischer Druck) beruht auf ihrer hochgradigen morphologischen und funktionellen Spezialisierung, die es ihnen erlaubt, einen bestimmten Reiz (und nur diesen) oder nur bestimmte Eigenschaften eines Reizes äußerst effizient in ein Rezeptorpotenzial zu übersetzen. Auf diese Weise kann etwa ein taktiler Reiz in die Aspekte Geschwindigkeit, Dauer und Intensität zerlegt werden.

MERKE

Der Prozess, bei dem ein externer Reiz vom Rezeptor in ein nach Reizstärke abstufbares elektrisches Potenzial (sog. Rezeptorpotenzial) umgesetzt wird, wird als **Transduktion** bezeichnet (s. a. ➢ Kap. 3.1.2).

Rezeptorpotenzial Im Gegensatz zum Aktionspotenzial ist das Rezeptorpotenzial (Sensorpotenzial) graduierbar, d. h., seine Größe hängt von der Reizstärke ab. Dies setzt voraus, dass

- im Bereich des Rezeptors keine spannungsabhängigen Natriumkanäle vorhanden sind und
- der Na^+-Strom durch ENaCs (s. u.) nicht regenerativ ist, also nicht die lawinenartige Alles-oder-nichts-Umpolung des Membranpotenzials auslöst, die durch die Aktivierung von spannungsabhängigen Natriumkanälen zustande kommt (vgl. ➢ Kap. 2.2.1).

Nachrichtentechnisch spricht man beim Rezeptorpotenzial von einem amplitudenmodulierten (AM-)Signal. Um die Information, die im Rezeptorpotenzial enthalten ist, rasch weiterzuleiten, wird das Potenzial im Anfangsbereich des Axons in ein frequenzmoduliertes (FM-)Signal aus Aktionspotenzialen umcodiert (Transformation). Die Aktionspotenziale werden dann zum ZNS weitergeleitet. Im Axon steckt die Information also in der Anzahl und der Frequenz der Aktionspotenziale, die das Rezeptorpotenzial ausgelöst hat.

Transformation, primäre und sekundäre Sinneszellen Im somatosensorischen System besitzen die Sinnesrezeptoren eigene Axone, man spricht daher von primären Sinneszellen. Einzige Ausnahme sind wahrscheinlich die Merkel-Tastzellen (s. u.). Sekundäre Sinneszellen ohne eigenes Axon sind z. B. die Haarzellen des Innenohrs. Bei primären Sinneszellen wird das Rezeptorpotenzial am Übergang zum Axon in Alles-oder-nichts-Aktionspotenziale umgewandelt **(Transformation)** und – über für jede Submodalität eigene Bahnen – zum ZNS geleitet **(Konduktion).**

Sinneskanäle

Spezifität Unterschiedliche somatosensorische Sinnesreize – z. B. ein taktiler Reiz, ein Wärmereiz und ein schmerzhafter Hitzereiz (➤ Abb. 3.1) – legen unterschiedliche Wege vom Rezeptor bis zum Gehirn zurück. Für jede Submodalität gibt es spezifische Sinneskanäle, die offenbar am besten geeignet sind, die jeweiligen Eigenschaften des physikalischen oder chemischen Reizes in der Sprache des Nervensystems zu codieren.

Die hohe Spezifität der Sinneskanäle hat auch klinische Bedeutung: Werden die Nervenfasern eines Sinneskanals elektrisch gereizt, kann dies bewusste Wahrnehmungen hervorrufen, die denen vergleichbar sind, die nach natürlicher Stimulierung der entsprechenden Sinnesrezeptoren auftreten. Auf diesem Prinzip beruht etwa der Einsatz von Kochlea-Implantaten bei Schwerhörigkeit (➤ Kap. 3.4.5).

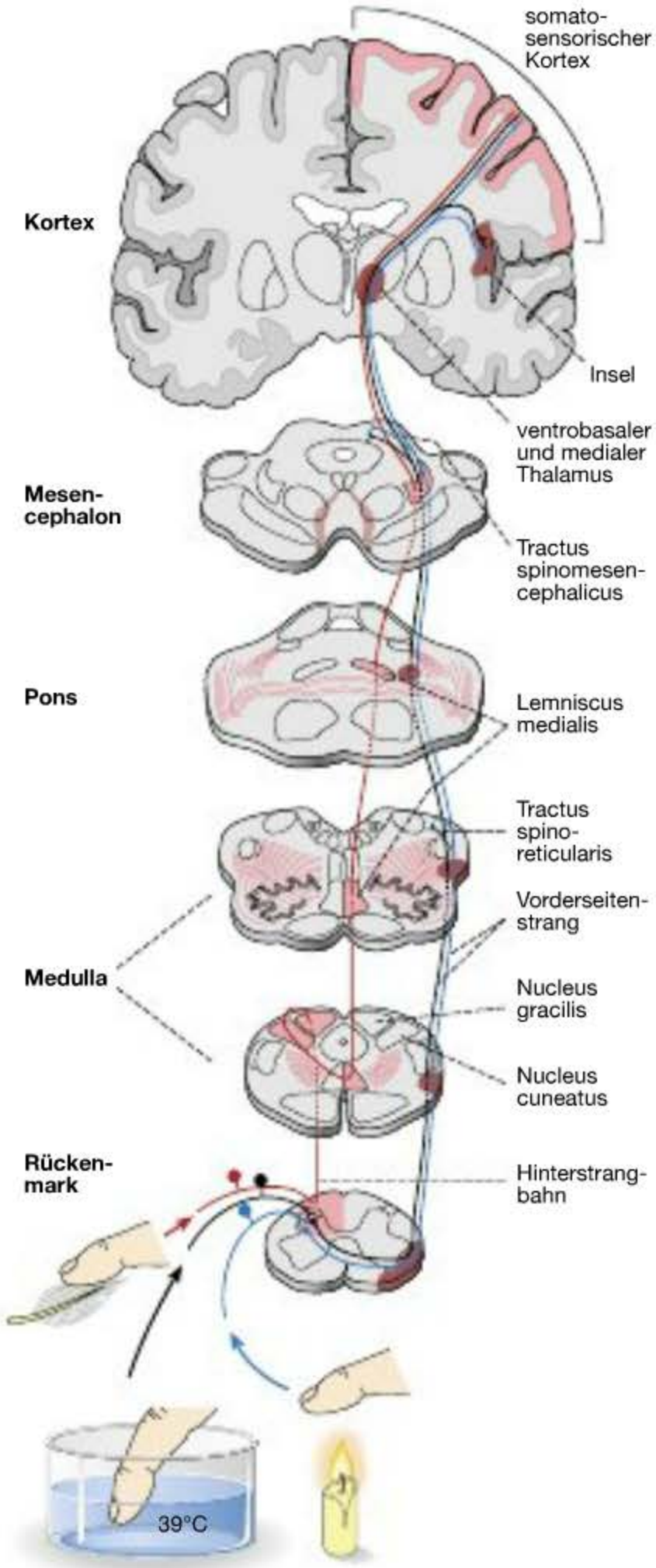


Abb. 3.1 Sinneskanäle der Somatosensorik. Berührungs-, Wärme- und schmerzhafte Hitzereize werden auf unterschiedlichen Wegen vom Rezeptor bis zum somatosensorischen Kortex geleitet. Die Afferenzen des Tastsinns verlaufen über die ipsilaterale Hinterstrangbahn, den Lemniscus medialis und den ventrobasalen Thalamus zum somatosensorischen Kortex, während die Afferenzen von Schmerz und Temperatur über den kontralateralen Vorderseitenstrang zum ventrobasalen und medialen Thalamus und von dort zum somatosensorischen Kortex ziehen. Vom Vorderseitenstrang gehen auf medullärer und mesenzephaler Ebene Kollateralen ab, die über Zwischenstationen zum Teil auf mediale und intralaminäre (unspezifische) Thalamuskerne projizieren. Thalamokortikale Fasern für Schmerz und Temperatur ziehen nicht nur zum somatosensorischen Kortex, sondern auch zum insulären Kortex und zum vorderen Gyrus cinguli (letzteres nicht dargestellt, da rostral zur Schnittebene) [3.1].

Klinik Synästhesie

Das Gesetz der hohen Spezifität der Sinneskanäle ist bei der Synästhesie partiell aufgehoben. Es handelt sich dabei um das Phänomen, dass ein Sinnesreiz bei normalem Tagesbewusstsein gleichzeitig und unwillkürlich eine Mitempfindung in einer zweiten Sinnesmodalität hervorruft: Ein Klang, ein Wort oder ein Buchstabe ist z. B. mit einer bestimmten Farbwahrnehmung assoziiert. Die Kopplung ist fix, d. h., der akustische Reiz ruft bei wiederholter Präsentation immer die gleiche Farbe hervor, und sie ist unidirektional, d. h., die visuelle Stimulation mit der zuvor synästhetisch wahrgenommenen Farbe lässt nicht umgekehrt den Buchstaben erscheinen. Synästhesien treten mit einer Häufigkeit von etwa 1 : 2000 in der Bevölkerung auf und sind familiär gehäuft. Auch bei Normalpersonen können durch Halluzinogene (LSD) kurzzeitig Synästhesien hervorgerufen werden. Die Ursache der Synästhesien ist unklar. Diskutiert werden sowohl funktionelle Störungen als auch strukturelle Abnormitäten im Sinne zusätzlicher assoziativer Nervenbahnen zwischen den verschiedenen sensorischen Kortexarealen. Mit bildgebenden Verfahren lässt sich zeigen, dass bei Synästhetikern ein synästhetisch wirkender Reiz nicht nur in seinem modalitätsspezifischen Kortexareal Aktivität auslöst, sondern auch in dem Kortexareal, in dem die mit empfundene Sinnesmodalität lokalisiert ist.

Verlauf der Bahnen Nach Eintritt ins Rückenmark kreuzen die Afferenzen des Temperatur- und Schmerzsinns (Aδ- und C-Fasern, ➤ Kap. 2.3.3) nach Umschaltung auf die Gegenseite und steigen im **Vorderseitenstrang**, dem sog. anterolateralen System, nach oben (➤ Abb. 3.1). Dagegen ziehen die Afferenzen der Oberflächensensibilität (Aβ-Fasern) und der Tiefen-

sensibilität (Ia-, Ib- und II-Fasern, ➤ Kap. 2.3.3) im ipsilateralen **Hinterseitenstrang** zum Hirnstamm, wo sie umgeschaltet werden und dann auf die Gegenseite kreuzen (➤ Tab. 3.2).

Verarbeitung im Gehirn

Nächste Umschaltstation der Afferenzen (nach dem Hirnstamm) ist der Thalamus, bevor ihr Informationsgehalt im Neokortex bewusst wahrgenommen wird. Es ist bislang unklar, warum Sensorik (und Motorik) der beiden Körperhälften im Hirn jeweils kontralateral repräsentiert sind. Mit modernen funktionellen Bildgebungsverfahren ist es seit Kurzem möglich, quasi „online" die Hirnregionen zu identifizieren, die bei der kognitiven, der affektiven und – man denke an einen Schmerzreiz – auch der vegetativen Verarbeitung eines Reizes aktiviert werden (➤ Abb. 3.2, s. a. ➤ Kap. 5.1.2 und ➤ Kap. 17.1).

Tab. 3.2 Konduktion der verschiedenen Modalitäten. Für jede Modalität gibt es spezifische Sinneskanäle.

Modalität	Fasern	Leitungsbahn
Temperatur	Aδ-Fasern und C-Fasern	Vorderseitenstrang (Kreuzung im Rückenmark)
Schmerz		
Oberflächensensibilität	Aβ-Fasern	Hinterseitenstrang (Kreuzung im Hirnstamm)
Tiefensensibilität	Ia-, Ib-, und II-Fasern	

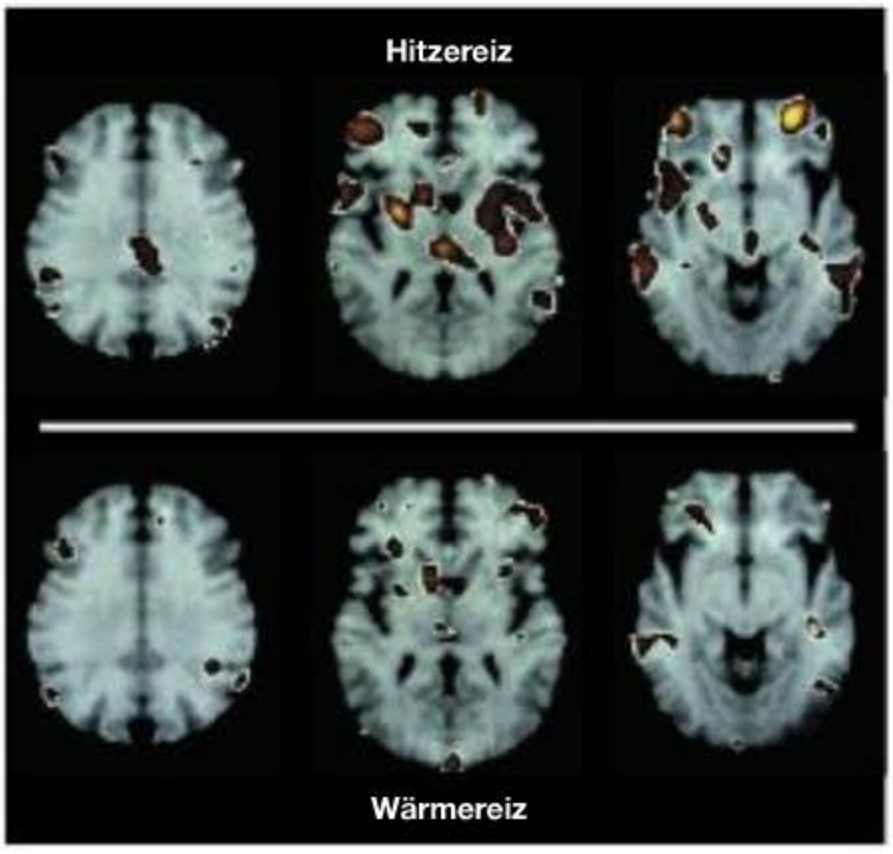


Abb. 3.2 Funktionelle Bildgebung der zerebralen Aktivitätsmuster nach Hitzereiz (oben) bzw. Wärmereiz (unten). Mittels PET wurde bei 10 Probanden die Zunahme der regionalen Hirndurchblutung gemessen und auf jeweils 3 MRT-Horizontalschnitte projiziert, wenn sie einem Hitzereiz (11 °C über der individuellen Schmerzschwelle, obere Reihe) bzw. einem Wärmereiz (Temperatur unterhalb der individuellen Schmerzschwelle, untere Reihe) ausgesetzt waren. Die Bilder sind jeweils Subtraktionsbilder (die Aktivität bei Reizung mit Körpertemperatur ist subtrahiert). Zusätzlich zu den auch beim Warmempfinden aktivierten Thalamus- und Kortexregionen (untere Reihe) wird beim Schmerzerleben eine Reihe weiterer Hirnareale aktiviert, insbesondere unspezifische Thalamuskerne, limbischer Kortex, Insel und frontaler Kortex (obere Reihe). (Wir danken Herrn Prof. Dr. Dr. Tölle, Neurologische Klinik der TU München, für die freundliche Überlassung dieses Bildes.)

3.1.2 Reizaufnahme und -weiterleitung

Mechanorezeptoren der Haut

Lokalisation

Unbehaarte Haut Wie in der übrigen unbehaarten Haut finden sich in der Fingerbeere 4 morphologisch und funktionell unterscheidbare Typen von Mechanorezeptoren (➤ Abb. 3.3a):

- Merkel-Tastzelle (auch Merkel-Zell-Axon-Komplex bzw. – beim Auftreten in Clustern – Merkel-Tastscheibe genannt),
- Meissner-Körperchen,
- Ruffini-Körperchen,
- (Vater-)Pacini-Körperchen.

Es handelt sich dabei jeweils um Einheiten aus nichtneuronalen Zellen und den Endigungen (Terminalen) afferenter Axone. Die Merkel-Tastzellen sitzen in der basalen Epidermis und umhüllen die Terminale eines Axons, das beim Eintritt in die Epidermis seine Markscheide verliert. Die Meissner-Körperchen sitzen in der oberflächlichen Dermis. Pacini-Körperchen finden sich in der tiefen Dermis, im subkutanen Fettgewebe und, in den proximalen Phalangen, nahe dem Periost. Ruffini-Körperchen sind in das Bindegewebe der Dermis eingebettet.

Behaarte Haut In der behaarten Haut fehlen die Meissner-Körperchen. Die beiden wichtigsten Mechanorezeptoren sind (➤ Abb. 3.3a):

- (leicht modifizierte) Merkel-Tastscheiben, die auch als Pinkus-Iggo-Tastscheiben bezeichnet werden,
- Haarfollikelrezeptoren.

Antwortverhalten

Das Antwortverhalten der verschiedenen Mechanorezeptoren der Haut auf einen rampenförmig ansteigenden und dann konstanten lokalen Druckreiz (ΔP) zeigt erhebliche Unterschiede (➤ Abb. 3.3b). Es fällt auf, dass Meissner-Körperchen nur Änderungen der Druckintensität erfassen, also nur auf den dynamischen Aspekt der Berührung reagieren, während Merkel-Tastscheiben und Ruffini-Körperchen sowohl die phasische (ΔP/Δt) als auch die statische (ΔP) Komponente des Reizes codieren.

MERKE

Rezeptoren, die die Änderungen der Druckintensität erfassen, sind **Differenzialrezeptoren,** Rezeptoren, die sowohl die statische als auch die phasische Komponente des Reizes erfassen, sind **Proportional-Differenzial(PD)-Rezeptoren.**

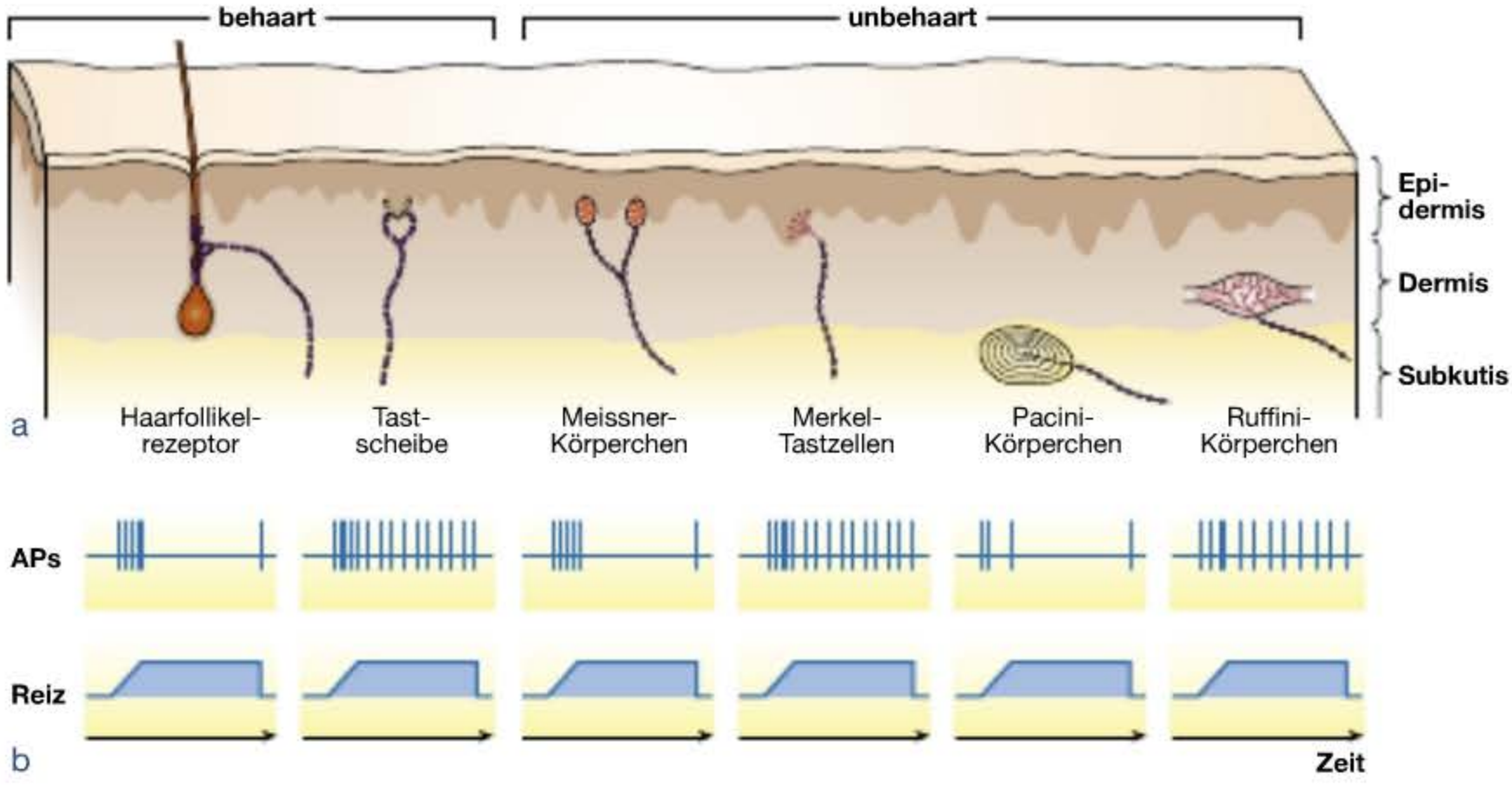


Abb. 3.3 Mechanorezeptoren der behaarten und unbehaarten Haut und ihre Entladungsmuster.
a Topographie und Morphologie der verschiedenen Mechanorezeptoren der Haut.
b Entladungsmuster der von den Rezeptoren wegziehenden Axone bei einem mechanischen Stimulus (jeder senkrechte Strich entspricht einem Aktionspotenzial, AP). Merkel-Tastzellen und Ruffini-Körperchen adaptieren langsam und übertragen daher sowohl die phasische als auch die statische Komponente des Reizes. Meissner-Körperchen sind schnell adaptierende Rezeptoren und erfassen nur die phasische Komponente. Ihre ultraschnelle Adaptation macht Pacini-Körperchen zu Beschleunigungs- bzw. Vibrationsdetektoren [3.1].

Besonders interessant sind die Pacini-Körperchen, die als Bebzw. Entschleunigungsdetektoren nur Beginn oder Ende einer Druckänderung signalisieren.

Adaptation

SA- und RA-Rezeptoren Die unterschiedliche Adaptation der Mechanorezeptoren ist der entscheidende neurophysiologische Mechanismus, der die Zerlegung eines Reizes in seine phasischen und statischen Komponenten erlaubt – und damit die Voraussetzung schafft, um mit diesen Informationen im ZNS bewusste Konstrukte wie Berührung, Druck oder Vibration zu erzeugen. Entsprechend ihrer Adaptation, also ihrem Empfindlichkeitsverlust bei Fortdauer des Reizes, können die Mechanorezeptoren grob in 2 Klassen eingeteilt werden:

- SA-Rezeptoren („slowly adapting"),
- RA-Rezeptoren („rapidly adapting").

Danach sind Merkel-Tastscheiben und Ruffini-Körperchen SA-Rezeptoren, während Meissner- und Pacini-Körperchen (und in der behaarten Haut Haarfollikelrezeptoren) zu den RA-Rezeptoren gehören.

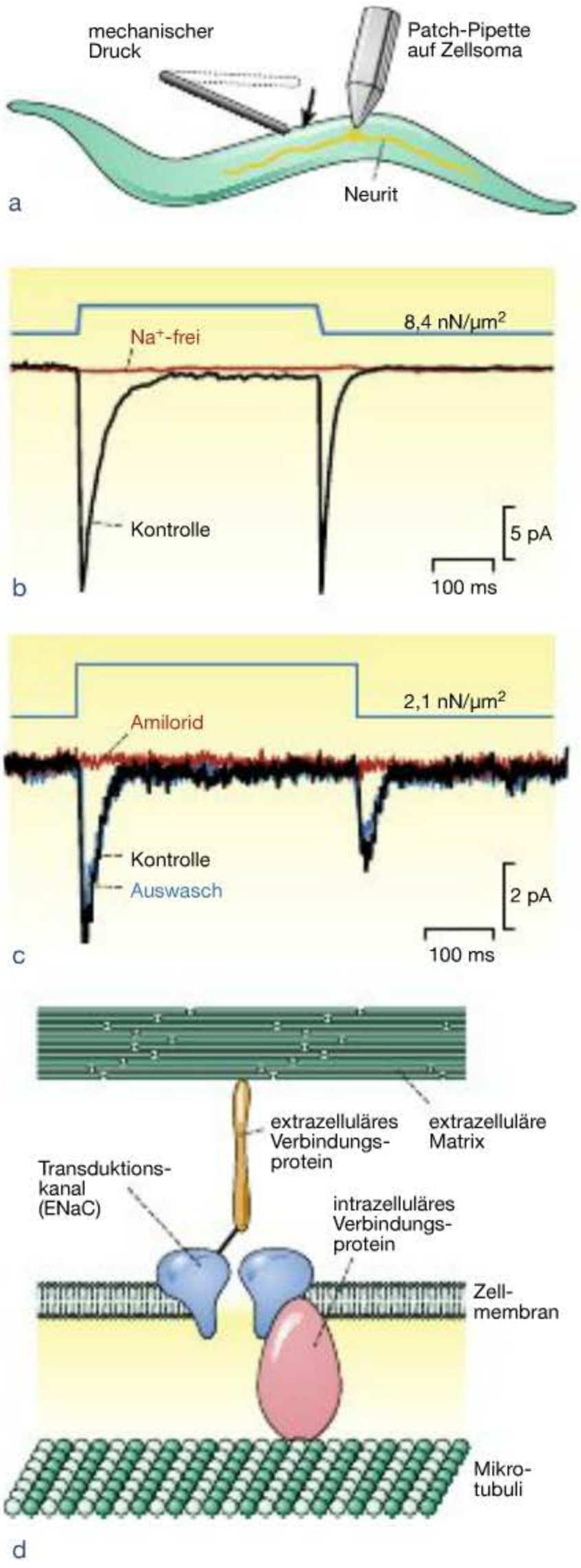
Adaptation bei Pacini-Körperchen Die am schnellsten adaptierenden Pacini-Körperchen sind multilaminär aufgebaut, wobei die Lamellen aus flachen Zellen, flüssigkeitsgefüllten Zwischenräumen und Kollagenfibrillen bestehen, die das marklose Nervenende wie Zwiebelschalen umhüllen. Aufgrund dieser besonderen Struktur wirkt das Pacini-Körperchen wie ein Hochpassfilter, d. h., ein mechanischer Stimulus schlägt nur im ersten Moment der Druckausübung auf das Nervenende durch und löst ein sehr kurzes Rezeptorpotenzial aus („on"-Antwort). Danach verformt sich die konzentrische Kapsel sehr rasch (die äußeren Lamellen werden komprimiert). Dadurch wird der fortbestehende statische Druck absorbiert und vom Nervenende deflektiert. Das Axon bleibt elektrisch stumm. Wenn die Kapsel nach Ende des Druckreizes ihre ursprüngliche Gestalt wieder annimmt, überträgt sich die Lamellenbewegung auf das Nervenende, und eine kurze „off"-Antwort ist messbar. Entfernt man mikrochirurgisch den Lamellenkörper und übt auf das freigelegte Nervenende den gleichen Druckreiz aus, erhält man eine langsam adaptierende Antwort. Damit ist experimentell belegt, dass die biomechanischen Eigenschaften des Lamellenkörpers für das charakteristische Adaptationsverhalten der Pacini-Körperchen verantwortlich sind.

MERKE

Das unterschiedliche Adaptationsverhalten von Rezeptoren beruht wesentlich auf dem Feinbau der nichtneuronalen Gewebekapsel, die das nicht myelinisierte Axonterminale einschließt.

Adaptation bei Merkel-Tastscheiben Merkel-Tastscheiben dienen nicht primär einer effektiven mechanischen Druckweitergabe auf die unmittelbar anliegenden somatosensorischen Nervenendigungen. Vielmehr sind die einzelnen Merkel-Tastzellen offenbar selbst die Sensoren, in denen die Mechanotransduktion stattfindet. Wie bei sekundären Sinneszellen wird die Information über glutamaterge Synapsen schnell an die

Nervenendigungen weitergegeben. Über die Ausschüttung von Neuropeptiden können Merkel-Zellen wahrscheinlich auch die Empfindlichkeit der Nervenendigungen regulieren.



Transduktion, ENaC

Bei der mechanosensorischen Transduktion kommt es insbesondere darauf an, dass der Messfühler schnell anspricht und sehr empfindlich ist. Die mechanischen Kräfte, die auf den Rezeptor wirken, müssen daher das Schaltverhalten von Ionenkanälen unmittelbar, d. h. ohne Umwege über Second-Messenger-Moleküle, beeinflussen können (➤ Abb. 3.4). Man spricht von **mechanosensitiven Ionenkanälen.**

Die molekulare Identität dieser Ionenkanäle ist nicht eindeutig geklärt, aber viele Befunde sprechen dafür, dass es sich um (wahrscheinlich mehrere) Vertreter der sog. **ENaC-Superfamilie** handelt. ENaC steht für **e**pitheliale **Na**trium-Kanäle (**C**hannels). Ihr Name rührt daher, dass sie in vielen Epithelien (z. B. Darm, Niere, Bronchien, exokrine Drüsen) die apikale (luminale) Na^+-Leitfähigkeit vermitteln. Die nicht spannungsgesteuerten ENaCs sind pharmakologisch und molekular klar von den spannungsabhängigen Natriumkanälen des Aktionspotenzials (➤ Kap. 2.2.1) abgrenzbar. Es ist bemerkenswert, dass die Natur offensichtlich einen bewährten Baustein in einem ganz anderen Funktionszusammenhang wieder verwendet. Stehen ENaCs in Epithelien im Dienst der Na^+-Resorption, sorgt der von ihnen verursachte Na^+-Influx in mechanosensitiven Neuronen für die Erzeugung eines depolarisierenden Rezeptorpotenzials.

Transformation

Die Umwandlung eines Rezeptorpotenzials in eine Serie von Aktionspotenzialen (➤ Abb. 3.5) hängt von der Adaptation des Rezeptors ab: Das Rezeptorpotenzial breitet sich zunächst elektrotonisch vom Ort seiner Entstehung im Axon aus, bis es vor dem ersten Ranvier-Schnürring auf einen Membranabschnitt trifft, der eine hohe Dichte spannungsabhängiger Natriumkanäle besitzt. Ist das Rezeptorpotenzial überschwellig, erzeugt es in diesem Bereich Aktionspotenziale. Die Anzahl und Frequenz der Aktionspotenziale hängen von Größe und zeitlichem Verlauf des Rezeptorpotenzials ab.

- Bei einem RA-Rezeptor fällt das Rezeptorpotenzial rasch ab. Die Entladungsschwelle wird daher nur kurz überschritten, sodass nur eine kurze Salve von Aktionspotenzialen generiert werden kann, bevor das Axon wieder verstummt.

Abb. 3.4 Mechanosensorische Transduktion [3.2].
a Versuchsanordnung zur Registrierung von Ionenströmen in einem mechanosensitiven Neuron des Wurms C. elegans.
b In der Spannungsklemme führen Beginn und Ende eines mechanischen Drucks (in a angezeigt) jeweils zu einem rasch abklingenden Einwärtsstrom, der nach Entfernung des extrazellulären Na^+ ausbleibt (untere Spuren). Die Stromantworten auf den Druckreiz sind charakteristisch für einen RA-Rezeptor.
c Der Na^+-Einwärtsstrom wird durch den ENaC-Blocker Amilorid unterdrückt.
d Modell des Transduktionsprozesses. Der Kanal (ENaC) ist über Proteine mit der extrazellulären Matrix und dem Zytoskelett verbunden. Bei mechanischer Deformation der Haut wird Zug auf den Kanal ausgeübt. Er öffnet sich und Na^+ strömt ein.

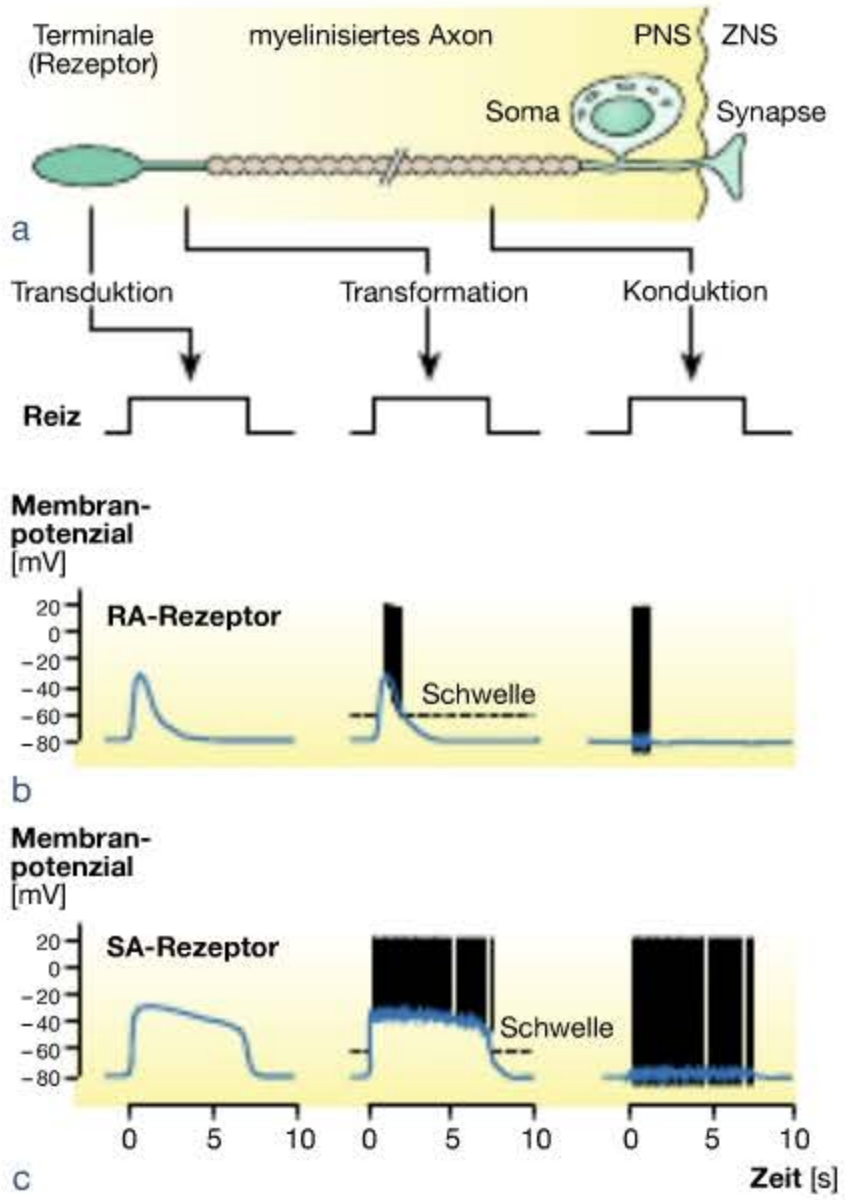


Abb. 3.5 Transduktion, Transformation und Konduktion bei RA- und SA-Rezeptoren [3.3].
a Primärer Sinnesrezeptor mit Axonterminale als Ort der Transduktion. Die Transformation geschieht unmittelbar vor der ersten Myelinscheide. Die Konduktion erfolgt saltatorisch.
b Das rasch abfallende Potenzial des RA-Rezeptors führt zu einer kurzen Salve von Aktionspotenzialen im Axon.
c Das nur langsam abfallende Potenzial des SA-Rezeptors lässt dagegen das Axon während der gesamten Reizdauer feuern.

- Das Rezeptorpotenzial eines SA-Rezeptors bleibt dagegen sehr viel länger oberhalb der Entladungsschwelle. Nach der initialen Salve kann man daher eine kontinuierliche (tonische) Entladung von Aktionspotenzialen beobachten.

Vibrationsempfinden

Neben den Pacini-Körperchen können auch die Meissner-Körperchen Vibrationen aufnehmen. Das Meissner-Körperchen ist eine rundliche, flüssigkeitsgefüllte Kapsel, in der sich das marklose Nervenende durch Stapel von nichtneuronalen Zellen zieht. Aufgrund seiner Bauweise kann das Meissner-Körperchen äußeren Druck nicht so schnell wie die Pacini-Körperchen absorbieren und zeigt deswegen ein langsameres Adaptationsverhalten. Die Empfindlichkeitskurven („tuning curves") der Meissner- und Pacini-Körperchen haben daher unterschiedliche Minima: Während erstere auf Frequenzen um 30 Hz am empfindlichsten reagieren, sprechen letztere auf deutlich höhere Frequenzen (um 250 Hz) am besten an

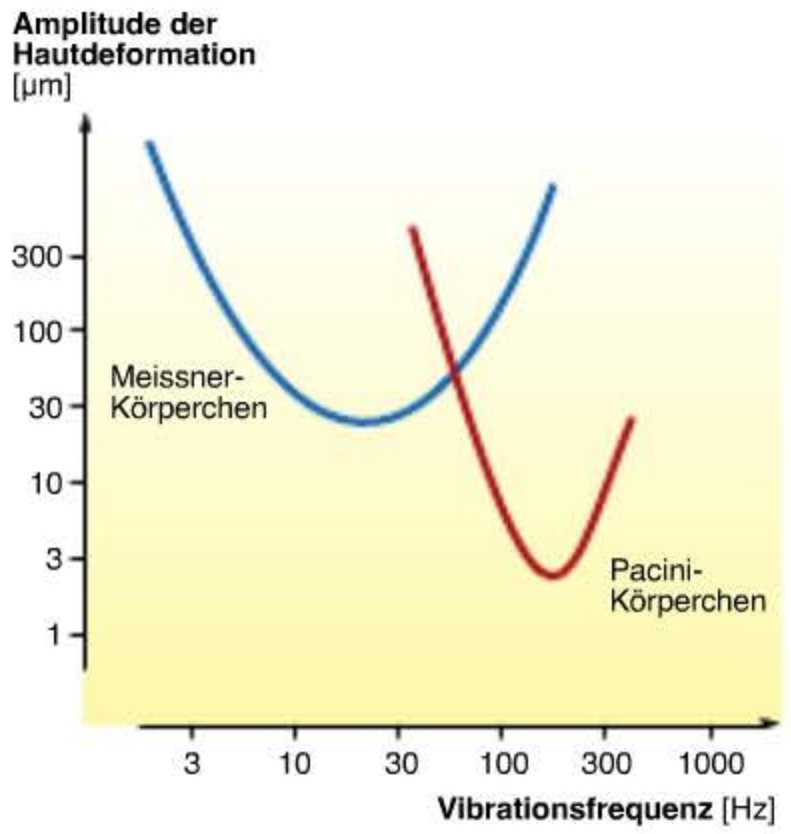


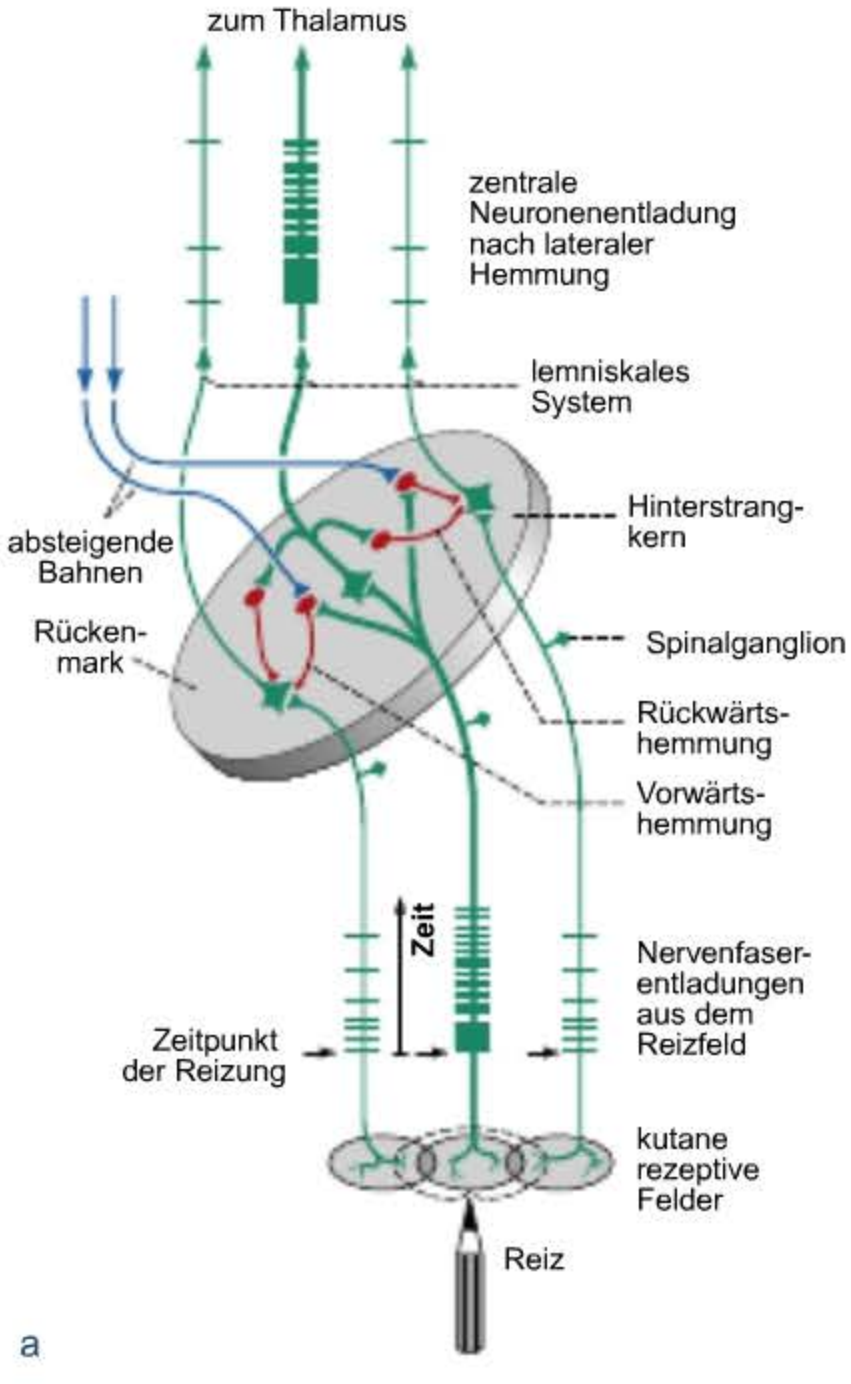
Abb. 3.6 Schwellenkurven der Vibrationsempfindlichkeit von RA-Rezeptoren. Meissner-Körperchen reagieren zwischen 20 und 50 Hz am empfindlichsten, Pacini-Körperchen haben ihr Empfindlichkeitsmaximum bei etwa 250 Hz.

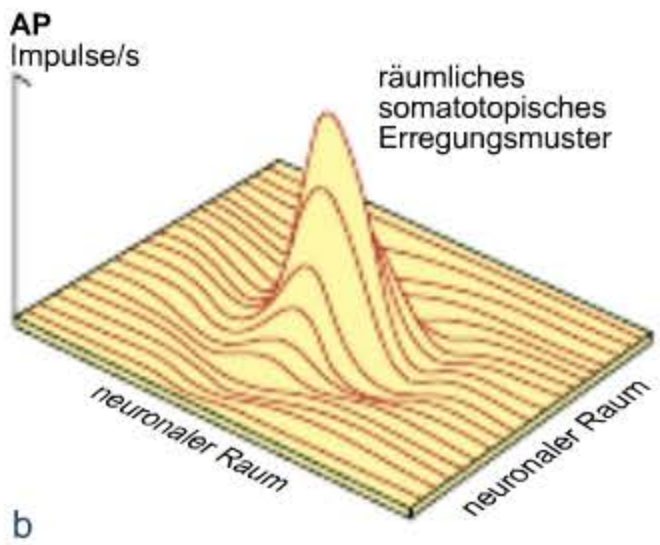
(➤ Abb. 3.6). Als SA-Rezeptoren sind die Merkel-Tastscheiben für sehr langsame Frequenzen (5–15 Hz) am empfindlichsten. Dadurch ist gewährleistet, dass die Oberflächensensibilität der Haut insgesamt auf ein weites Spektrum von Vibrationsfrequenzen reagieren kann.

Rezeptive Felder

Charakteristika Jedem sensorischen Neuron ist ein rezeptives Feld zugeordnet. Bei der Oberflächensensibilität handelt es sich dabei um das gesamte Hautareal, das sensorisch von der oder den Axonendigung(en) eines einzigen Neurons sensibel versorgt wird. Die mechanische Stimulierung eines beliebigen Punkts in diesem Hautareal ruft jeweils eine elektrische Antwort in dem Neuron hervor. Dabei können einzelne Bereiche des rezeptiven Feldes empfindlicher reagieren als andere. Ein natürlicher taktiler Stimulus wird typischerweise die rezeptiven Felder mehrerer Neurone aktivieren, die sich zudem partiell überlappen. Dadurch bleiben die räumlichen Konturen eines mechanischen Reizes zunächst unscharf. Dieser schwache Kontrast kann aber nachträglich verbessert werden, indem hemmende Interneurone an den zentralnervösen Umschaltstationen eingeschaltet werden (Prozess der lateralen Hemmung, ➤ Abb. 3.7, s. a. ➤ Abb. 2.32). Man darf sich also Umschaltstationen nicht als Orte vorstellen, an denen einfach 2 Verlängerungskabel aneinandergesteckt werden.

Größe Die Größe des peripheren rezeptiven Felds hängt zum einen von der Lage der Rezeptoren in der Haut ab. So haben die oberflächlich gelegenen Merkel-Tastscheiben und die Meissner-Körperchen sehr viel kleinere rezeptive Felder als die in tieferen Hautschichten gelegenen Ruffini- und Pacini-Körper-





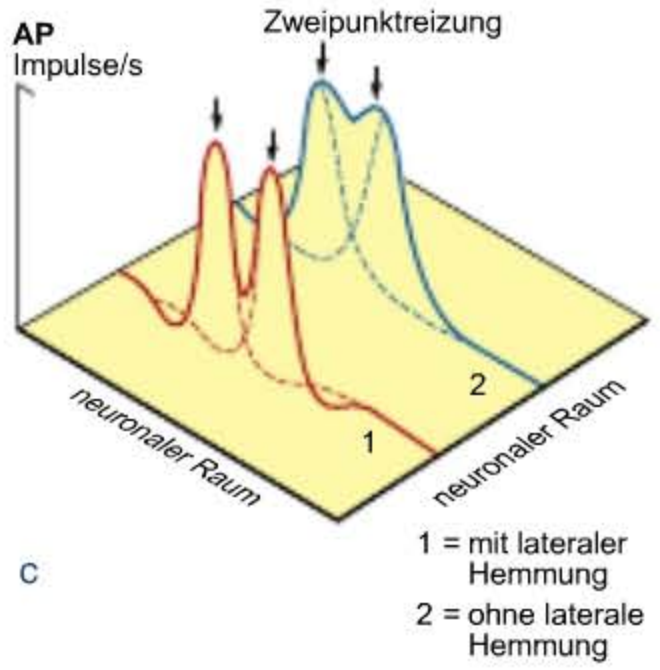


Abb. 3.7 Räumliche Kontrastverschärfung durch laterale Hemmung [2-4, 3-4].
a Ein lokaler Hautreiz erregt mehrere partiell überlappende rezeptive Felder mit unterschiedlicher Stärke. Bei der Umschaltung im Hinterstrangkern werden die schwächer aktivierten Afferenzen durch Vorwärts- und Rückwärtshemmung weitgehend ausgeblendet (Winner-takes-all-Strategie). Absteigende Bahnen können das Ausmaß der Kontrastverstärkung beeinflussen.
b Durch die laterale Hemmung wird der Erregungsgipfel von einem „Hemmungs-Tal" umgeben.
c Die Kontrastverschärfung durch laterale Hemmung erlaubt eine präzisere Lokalisation des Reizorts und verbessert die Zwei-Punkt-Diskrimination.

chen, die weiter vom Stimulationsort entfernt sind (➤ Abb. 3.3 u. ➤ Abb. 3.8). Zum anderen spielt die Innervationsdichte eine wichtige Rolle für die Größe des rezeptiven Feldes. Je mehr Rezeptoren sich in einem definierten Hautbereich befinden, desto kleiner sind deren rezeptive Felder und desto größer ist das räumliche Auflösungsvermögen. Auf der Fingerbeere haben die rezeptiven Felder einen Durchmesser von 1–2 mm, auf der Handinnenfläche sind es dagegen 5–10 mm.

Klinik

Zwei-Punkt-Diskrimination Klinisch lässt sich das Auflösungsvermögen der Oberflächensensibilität anhand der Zwei-Punkt-Diskrimination bestimmen. Hierbei wird der minimale Abstand gemessen, den 2 gleichzeitig auf die Haut gebrachte taktile Stimuli (z. B. die beiden Spitzen eines Zirkels) haben müssen, um als räumlich getrennte Reize erkannt zu werden. Die Zwei-Punkt-Diskrimination kann – je nach sensorischer Bedeutung des betreffenden Hautareals – zwischen 2 mm auf der Fingerbeere des Daumens und 47 mm auf dem Unterschenkel schwanken (➤ Abb. 3.9).

Funktionelle Bedeutung

Merkel-Tastzellen Merkel-Tastzellen erlauben die höchste räumliche Auflösung aller Mechanorezeptoren und reagieren besonders empfindlich auf Kanten und Krümmungen eines Objekts (➤ Tab. 3.3). Dadurch sind sie besonders geeignet, die Form und die Oberflächenbeschaffenheit (Textur) eines Objekts zu erfassen. Merkel-Tastscheiben reagieren rund 10-mal empfindlicher auf sich bewegende als auf statische mechanische Reize. Dies deckt sich gut mit der Erfahrung, dass Form und Textur

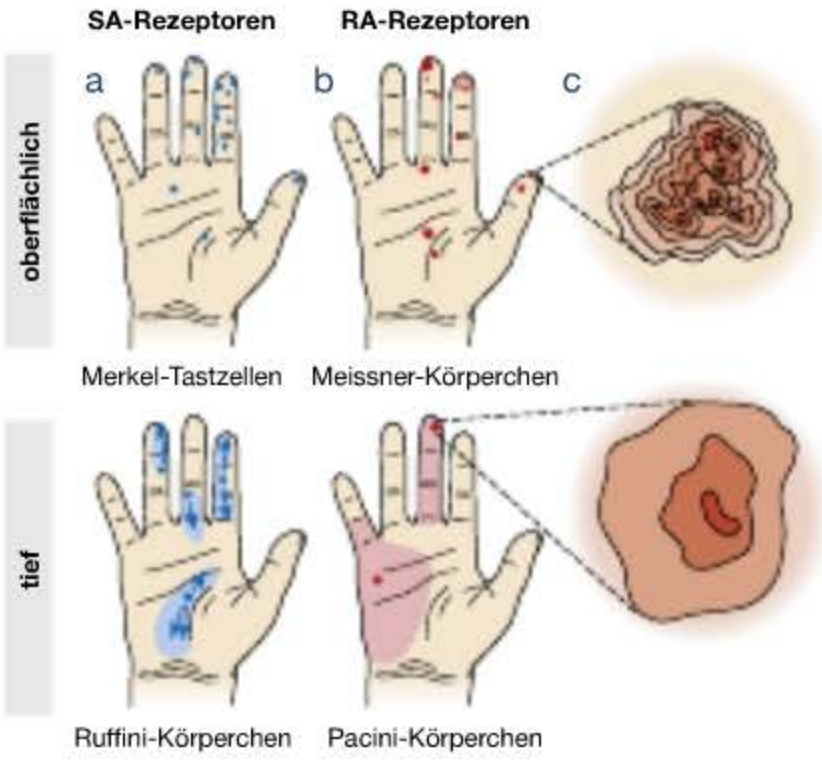


Abb. 3.8 Rezeptive Felder von SA- und RA-Rezeptoren [3.1].
a, b Jeder farbig gefüllte Bereich steht für das rezeptive Feld einer Faser des N. medianus. Die oberflächlich gelegenen Mechanorezeptoren haben sehr viel kleinere Felder als die tiefer gelegenen. Letztere besitzen innerhalb eines großen Feldes (hellere Farbe) einen kleinen Bereich mit maximaler Empfindlichkeit (Punkt in dunklerer Farbe). Ruffini-Körperchen reagieren richtungsspezifisch (Pfeile) auf Hautdehnung.
c Bei der Detailanalyse einzelner rezeptiver Felder sieht man bei oberflächlich gelegenen Rezeptoren viele Hot Spots (Farbintensität codiert Empfindlichkeit), da mehrere Meissner-Körperchen von den Ästen einer einzigen Nervenfaser innerviert werden. Die tiefer gelegenen Rezeptoren werden dagegen im Verhältnis 1 : 1 innerviert, man findet nur einen Hot Spot.

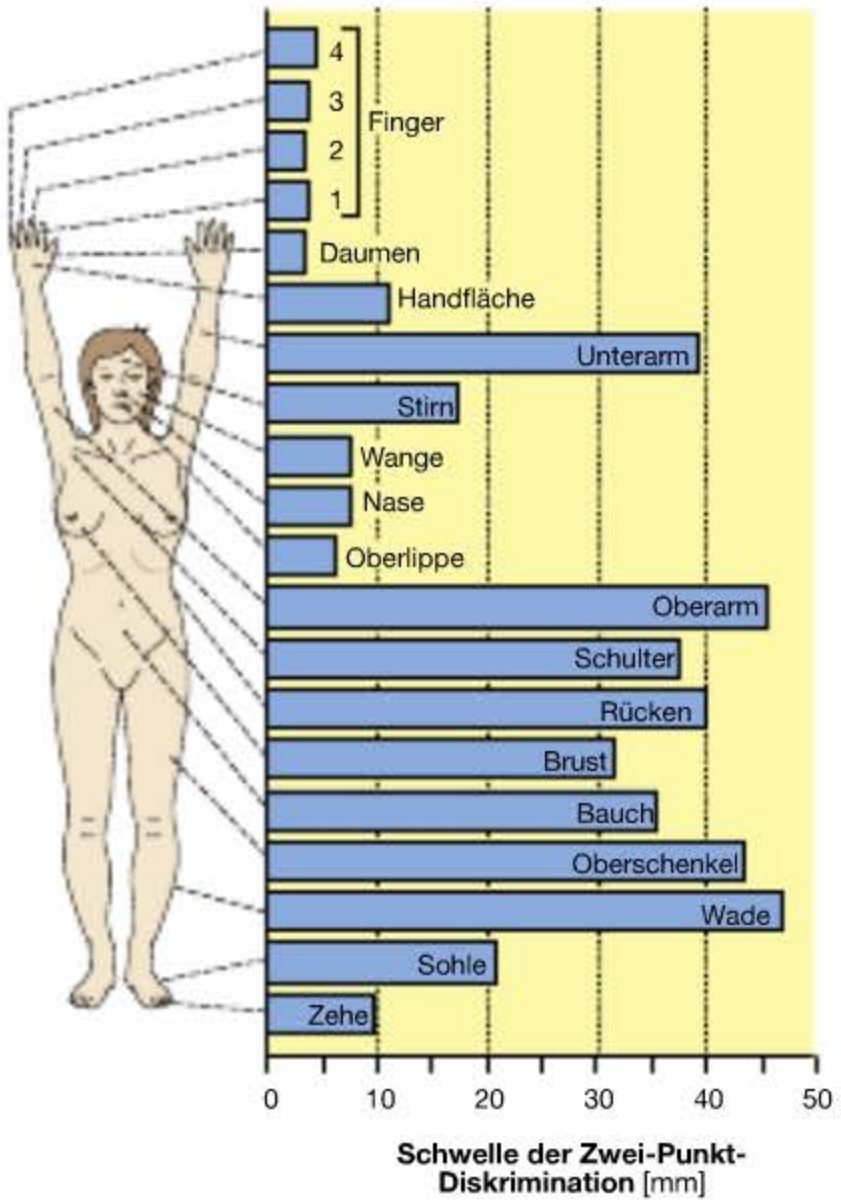


Abb. 3.9 Zwei-Punkt-Diskrimination in Abhängigkeit vom Messort auf der Körperoberfläche [3.5].

eines Objekts (z. B. die Punkte der Blindenschrift) sehr viel besser erfasst werden können, wenn die Finger langsam über das Tastobjekt streichen, statt nur bewegungslos darauf zu liegen.

Meissner-Körperchen Die Meissner-Körperchen dienen vor allem dazu, die relative Bewegung eines Gegenstands auf der Haut zu registrieren. Sie werden aktiv, wenn ein Objekt unserem Griff zu entgleiten droht, und liefern damit ein Feedback-Signal zur Steuerung der Griffkraft und -kontrolle. Durch die afferente Rückmeldung wird etwa beim Abpflücken eines Himbeerstrauchs gerade so viel Kraft in den Fingermuskeln entfaltet, dass wir die Beeren abziehen, ohne sie zu zerquetschen.

Pacini-Körperchen Die Pacini-Körperchen ermöglichen es, die Eigenschaften eines entfernten Objekts anhand seiner übertragenen Vibrationen wahrzunehmen. Beispielsweise entstehen beim Abtragen eines Sandhaufens mit der Schaufel rasch an- und abklingende Bewegungswiderstände, deren Ausmaß mit der Körnigkeit des Sandes korreliert. Pacini-Körperchen können diese feinen Vibrationen registrieren, weil sie nur die Be- oder Entschleunigung messen und vom wechselnd festen Anfassen des Schaufelgriffs „unbeeindruckt" bleiben.

Mechanorezeptoren für die Propriozeption

Im Rahmen der somatoviszeralen Sensibilität sind Mechanorezeptoren nicht nur für die Oberflächensensibilität, sondern auch für die Tiefensensibilität (Propriozeption) und für Teile der viszeralen Sensibilität (s. u.) verantwortlich.

MERKE
Die Tiefensensibilität besteht aus den Submodalitäten Lage- bzw. Stellungssinn, aus dem Bewegungssinn (Kinästhesie) und aus dem Kraftsinn.

Charakteristika der Rezeptoren

Rezeptoren in Muskeln, Sehnen und Gelenken Diese Informationen werden dem ZNS im Wesentlichen durch die folgenden 3 Klassen von Rezeptoren übermittelt:

- Muskelspindeln, die parallel zu den Fasern der Arbeitsmuskulatur angeordnet sind, registrieren als Dehnungsrezeptoren die Muskellänge. Sie können schnell oder langsam adaptieren (➤ Kap. 4.5.2).
- Golgi-Sehnenorgane sitzen am Übergang von Muskeln zu Sehnen, also seriell zu den Muskelfasern, und messen die Kraftentfaltung im Muskel. Es handelt sich dabei um SA-Rezeptoren (➤ Kap. 4.5.3).
- Schnell und langsam adaptierende Mechanorezeptoren der Gelenkkapsel vermitteln statische und dynamische Informationen über die Stellung und Bewegung von Gelenken.

010 Fall: Oberflächensensibilität: Raumschwellen und Rezeptoren

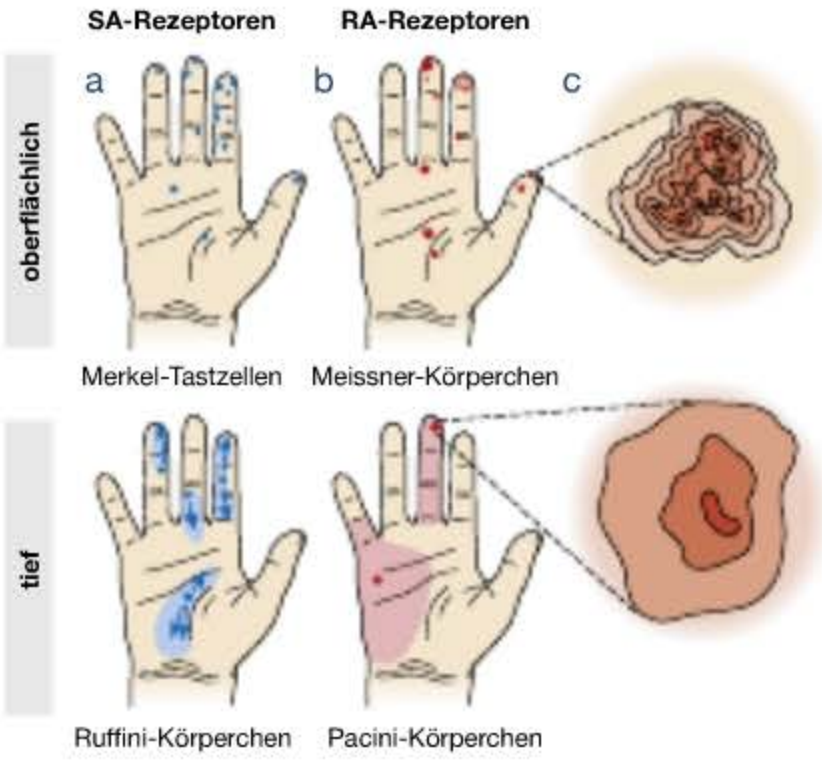


Abb. 3.8 Rezeptive Felder von SA- und RA-Rezeptoren [3.1].
a, b Jeder farbig gefüllte Bereich steht für das rezeptive Feld einer Faser des N. medianus. Die oberflächlich gelegenen Mechanorezeptoren haben sehr viel kleinere Felder als die tiefer gelegenen. Letztere besitzen innerhalb eines großen Feldes (hellere Farbe) einen kleinen Bereich mit maximaler Empfindlichkeit (Punkt in dunklerer Farbe). Ruffini-Körperchen reagieren richtungsspezifisch (Pfeile) auf Hautdehnung.
c Bei der Detailanalyse einzelner rezeptiver Felder sieht man bei oberflächlich gelegenen Rezeptoren viele Hot Spots (Farbintensität codiert Empfindlichkeit), da mehrere Meissner-Körperchen von den Ästen einer einzigen Nervenfaser innerviert werden. Die tiefer gelegenen Rezeptoren werden dagegen im Verhältnis 1 : 1 innerviert, man findet nur einen Hot Spot.

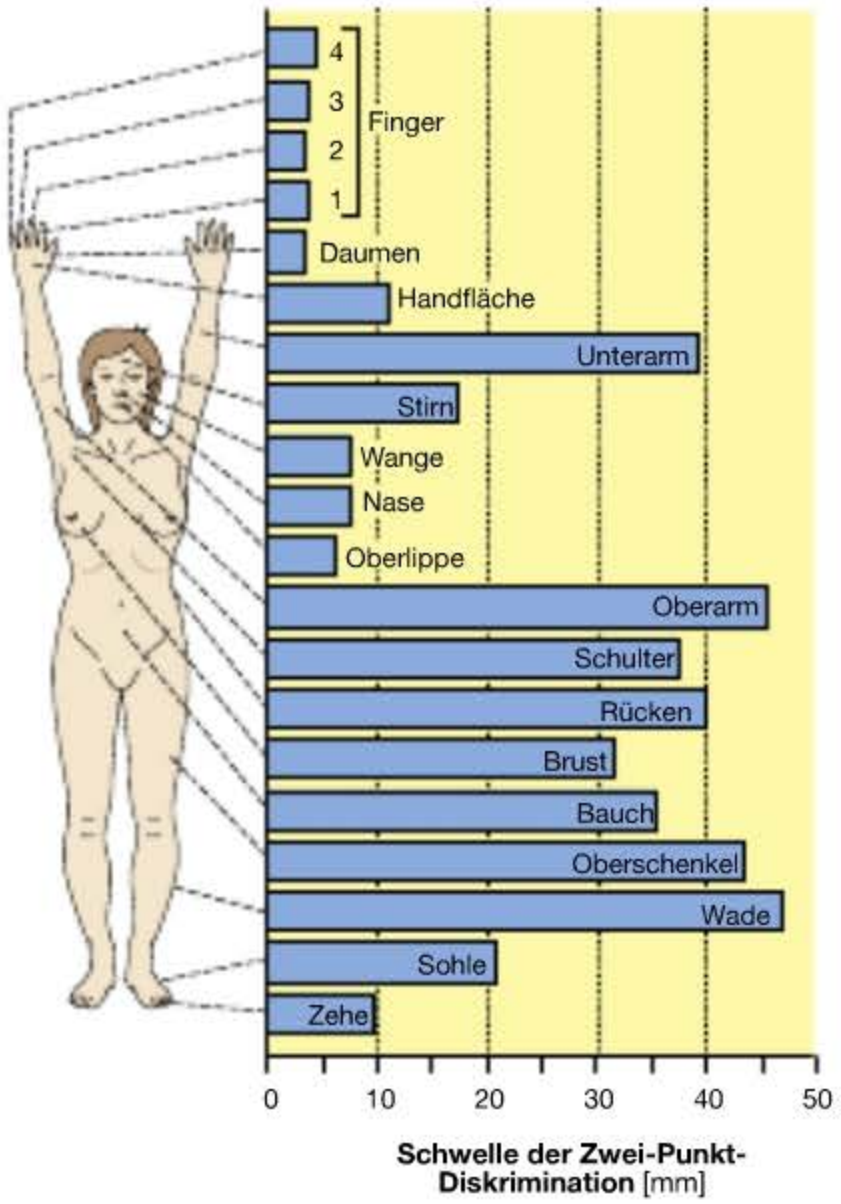


Abb. 3.9 Zwei-Punkt-Diskrimination in Abhängigkeit vom Messort auf der Körperoberfläche [3.5].

eines Objekts (z. B. die Punkte der Blindenschrift) sehr viel besser erfasst werden können, wenn die Finger langsam über das Tastobjekt streichen, statt nur bewegungslos darauf zu liegen.

Meissner-Körperchen Die Meissner-Körperchen dienen vor allem dazu, die relative Bewegung eines Gegenstands auf der Haut zu registrieren. Sie werden aktiv, wenn ein Objekt unserem Griff zu entgleiten droht, und liefern damit ein Feedback-Signal zur Steuerung der Griffkraft und -kontrolle. Durch die afferente Rückmeldung wird etwa beim Abpflücken eines Himbeerstrauchs gerade so viel Kraft in den Fingermuskeln entfaltet, dass wir die Beeren abziehen, ohne sie zu zerquetschen.

Pacini-Körperchen Die Pacini-Körperchen ermöglichen es, die Eigenschaften eines entfernten Objekts anhand seiner übertragenen Vibrationen wahrzunehmen. Beispielsweise entstehen beim Abtragen eines Sandhaufens mit der Schaufel rasch an- und abklingende Bewegungswiderstände, deren Ausmaß mit der Körnigkeit des Sandes korreliert. Pacini-Körperchen können diese feinen Vibrationen registrieren, weil sie nur die Be- oder Entschleunigung messen und vom wechselnd festen Anfassen des Schaufelgriffs „unbeeindruckt" bleiben.

Mechanorezeptoren für die Propriozeption

Im Rahmen der somatoviszeralen Sensibilität sind Mechanorezeptoren nicht nur für die Oberflächensensibilität, sondern auch für die Tiefensensibilität (Propriozeption) und für Teile der viszeralen Sensibilität (s. u.) verantwortlich.

MERKE
Die Tiefensensibilität besteht aus den Submodalitäten Lage- bzw. Stellungssinn, aus dem Bewegungssinn (Kinästhesie) und aus dem Kraftsinn.

Charakteristika der Rezeptoren

Rezeptoren in Muskeln, Sehnen und Gelenken Diese Informationen werden dem ZNS im Wesentlichen durch die folgenden 3 Klassen von Rezeptoren übermittelt:

- Muskelspindeln, die parallel zu den Fasern der Arbeitsmuskulatur angeordnet sind, registrieren als Dehnungsrezeptoren die Muskellänge. Sie können schnell oder langsam adaptieren (➤ Kap. 4.5.2).
- Golgi-Sehnenorgane sitzen am Übergang von Muskeln zu Sehnen, also seriell zu den Muskelfasern, und messen die Kraftentfaltung im Muskel. Es handelt sich dabei um SA-Rezeptoren (➤ Kap. 4.5.3).
- Schnell und langsam adaptierende Mechanorezeptoren der Gelenkkapsel vermitteln statische und dynamische Informationen über die Stellung und Bewegung von Gelenken.

010 Fall: Oberflächensensibilität: Raumschwellen und Rezeptoren

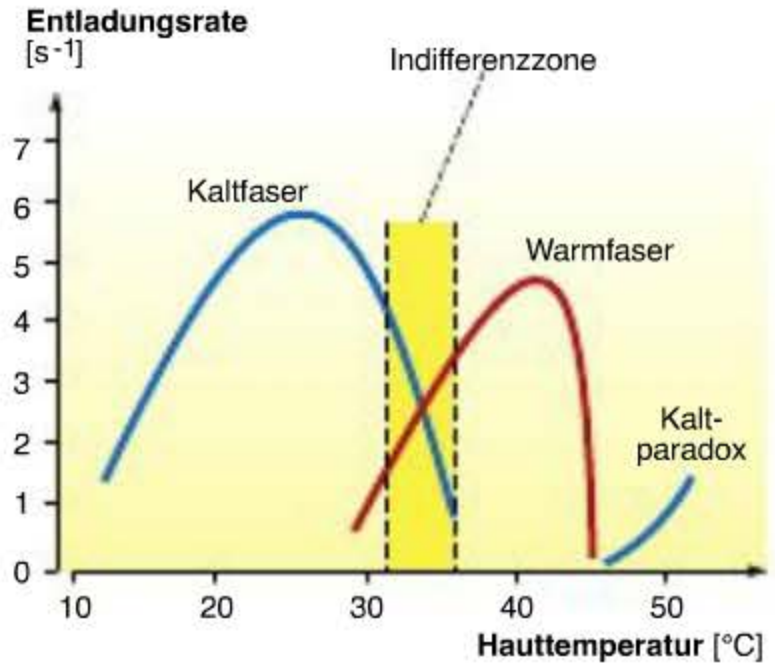


Abb. 3.10 Entladungsraten von Kalt- und Warmfasern als Funktion der Hauttemperatur unter Steady-State-Bedingungen. Der Überlappungsbereich wird als Indifferenzzone bezeichnet. Manche Kaltfasern zeigen bei Erhitzung eine paradoxe Aktivitätszunahme (sog. Kaltparadox).

sche Abkühlung des linken Fingers wird die Aktivität der Warmrezeptoren temporär unterdrückt, während die Kaltfasern heftig zu entladen beginnen. Im Gehirn entsteht daraus die Wahrnehmung „kalt". Im rechten Zeigefinger ist die Situation genau umgekehrt, es wird dem ZNS „warm" signalisiert.

Nach derzeitigem Kenntnisstand sind 6 Vertreter aus der großen **TRP-Kanal-Familie** für die Temperaturwahrnehmung verantwortlich (TRP = Transient-Receptor-Potential). TRP-Kanäle sind unselektive Kationenkanäle und gleichen in ihrer Architektur den spannungsabhängigen Kaliumkanälen, d. h., sie bestehen aus 4 Untereinheiten, die sich kreisförmig zusammenlagern und in der Mitte den Ionenkanal bilden. Zu diesen „Thermo-TRPs" gehören TRPA1 (Aktivierungsschwelle bei ≤ 17 °C) und TRPM8 (≤ 25 °C) als Kältefühler, TRPV4 (27 bis 42 °C) und TRPV3 (≥ 33 °C) als Wärmesensoren und schließlich TRPV1 (≥ 42 °C) und TRPV2 (≥ 52 °C) als Sensoren für schmerzhafte Hitzereize (➤ Abb. 3.11a). Interessanterweise wird TRPM8 nicht nur durch Kälte, sondern auch durch Menthol, den Aromastoff der Pfefferminze, aktiviert, was die scheinbar kühlende Wirkung von Pfefferminzbonbons erklärt. Umgekehrt reagiert TRPV1 nicht nur auf Hitzereize, sondern auch auf Capsaicin, den aktiven Bestandteil der deswegen „brennenden" Chili-Schoten (➤ Abb. 3.11b). TRPA1 scheint ein polymodaler Kälte- und Schmerzrezeptor zu sein, der nicht nur auf schmerzhafte Kältereize anspricht, sondern auch für das stechende Beißen von scharfem Senf oder Meerrettich verantwortlich ist.

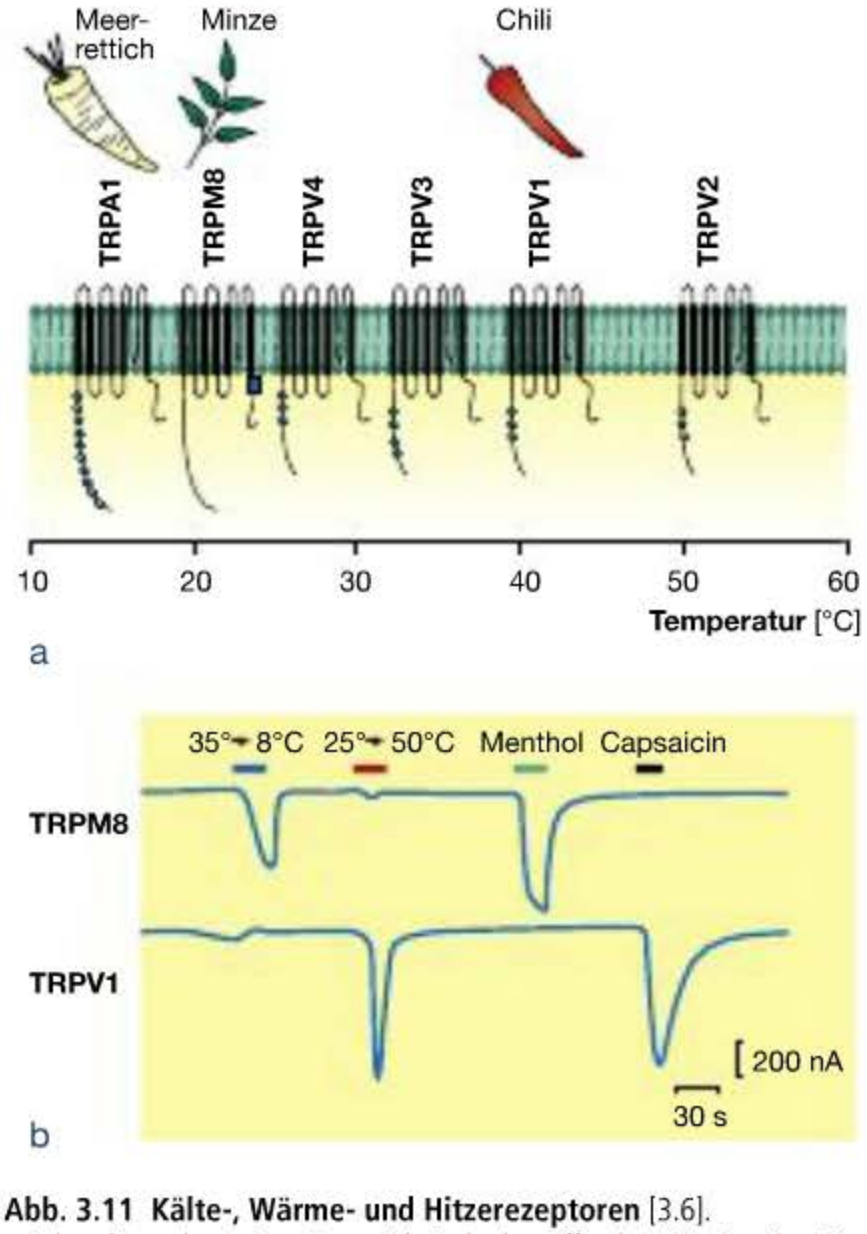


Abb. 3.11 Kälte-, Wärme- und Hitzerezeptoren [3.6].
a Sekundärstruktur einer Untereinheit der betreffenden TRP-Kanäle. Die Untereinheit besteht aus 6 Segmenten, die jeweils die Membran durchziehen, wobei die „Haarnadel" zwischen Segment 5 und 6 den Ionenkanal auskleidet. Die Temperaturskala zeigt die Empfindlichkeit der Kanäle an. Einige Thermo-TRPs reagieren nicht nur auf thermische Reize, sondern auch auf natürliche Gewürzstoffe in Meerrettich, Minze oder Chili, die dadurch simultane, zum Teil schmerzhafte Temperaturempfindungen hervorrufen können.
b Elektrophysiologische Registrierung von Zellen, die entweder TRPM8 oder TRPV1 exprimieren. Ausschläge nach unten zeigen jeweils den Einstrom positiver Ladungsträger durch den betreffenden TRP-Kanal an (im „ungeklemmten" Rezeptor würde daraus ein Rezeptorpotenzial entstehen). Die Messspuren wurden in der Spannungsklemme gewonnen (Haltepotenzial –60 mV, ➤ Kap. 2.1.2 und ➤ Kap. 2.4.3) und zeigen Ionenströme an, die durch einen Kälte- bzw. Wärmesprung, durch Menthol oder durch Capsaicin hervorgerufen wurden.

Temperaturwahrnehmung

Thermorezeptoren kommen nicht nur in der Haut, sondern auch im Körperinneren vor. In der Mundhöhle, im Ösophagus und im Magen registrieren sie die Temperatur von Speisen und Getränken. Im Hypothalamus spielen sie eine wichtige Rolle bei der Homöostase der Körperkerntemperatur (➤ Kap. 15.1). Unsere bewusste Temperaturwahrnehmung scheint dagegen nahezu ausschließlich auf der Aktivität der oberflächlichen Thermorezeptoren zu beruhen. Deren Impulsrate wird im Wesentlichen durch 2 Faktoren bestimmt:

- durch die Umgebungstemperatur, die sich der Haut über Strahlung, Konvektion und Konduktion mitteilt,
- durch die Körperkerntemperatur, die über den Blutkreislauf an die Körperoberfläche dringt.

Unter bestimmten Bedingungen können auch lokale Prozesse wie die Kühlung durch verdunstenden Schweiß eine Rolle spielen. Da die Körperkerntemperatur normalerweise konstant ist, nimmt unser Gehirn die von den Thermorezeptoren der Haut

gelieferten Informationen als Indikator der Umgebungstemperatur wahr.

Klinik Temperaturempfinden bei Vasokonstriktion und Vasodilatation

Zu Abweichungen zwischen subjektiv empfundener und objektiv messbarer Umgebungstemperatur kann es kommen, wenn die Hautdurchblutung deutlich zu- oder abnimmt und sich dadurch die Hauttemperatur der Kerntemperatur annähert bzw. sich von ihr entfernt. Beim **Raynaud-Syndrom** kommt es anfallsweise zu einer extremen arteriellen Vasokonstriktion in den Extremitäten. Aufgrund der deutlich herabgesetzten Hauttemperatur frieren die Patienten stark, auch wenn die Außentemperatur im Komfortbereich ist. Umgekehrt ist das Wärmegefühl, das nach **Alkoholgenuss** auftritt, neben zentralnervösen Wirkungen auch der alkoholbedingten peripheren Vasodilatation zuzuschreiben.

Juckreiz (Pruritus)

Charakteristika der Rezeptoren

Für den Juckreiz gibt es eigene freie Nervenendigungen, die von den polymodalen Nervenendigungen der Nozizeption unterscheidbar sind und die ihre Information im Wesentlichen über separate, mechanoinsensitive C-Fasern zum ZNS weiterleiten. Die enge räumliche Assoziation von Mastzellen mit den freien Endigungen einiger C-Fasern legt eine funktionelle Kopplung zwischen beiden nahe. Nach Stimulation setzen Mastzellen Histamin und Tryptase frei, die über den Histamin-H1-Rezeptor-Subtyp bzw. den proteinaseaktivierten Rezeptor 2 (PAR-2) prurizeptive C-Fasern aktivieren können.

Klinik Juckreiz bei chronischen Erkrankungen

Bei verschiedenen chronischen Erkrankungen wie z. B. atopischer Dermatitis, Neuropathien und chronischen Leber- und Nierenerkrankungen liegt dem Juckreiz ein komplexes Zusammenspiel zwischen Keratinozyten, eosinophilen Granulozyten, Mastzellen, T-Zellen und prurizeptiven Nervenendigungen zugrunde. Entsprechend vielfältig sind die beteiligten Mediatoren (Substanz P, β-Endorphine, Serotonin, Acetylcholin, Interleukine u.a.). Daneben sorgt die Ausschüttung von neurotrophen Substanzen wie Nerve Growth Factor (NGF) möglicherweise für eine Aussprossung prurizeptiver Nervenfasern. Häufig kommt es bei den Patienten durch Sensibilisierung der Nervenfasern bereits zu einem Juckempfinden bei schwacher mechanischer Reizung (z. B. durch Wollfasern). Man bezeichnet dieses Phänomen als **Alloknesis.**

Funktionelle Bedeutung

Juckreiz ist eine dem Schmerz verwandte, überwiegend unangenehme Sinnesempfindung. Der Juckreiz der Haut (pruritozeptiver Juckreiz) wird z. B. durch Urtikaria (Brennnesseln), Skabies (Milbenkrätze) oder durch Insektenstiche hervorgerufen. Juck- und Schmerzreize führen jeweils zu motorischen Antworten: Der Schmerz löst einen Beugereflex aus, um den Kontakt zur Noxe zu unterbrechen. Beim Juckreiz dient das Reiben oder Kratzen auf der Haut der Aktivierung von niederschwelligen Mechanorezeptoren der Haut, deren Aβ-Fasern in der grauen Substanz des Rückenmarks offensichtlich die Weiterleitung des C-Faser-vermittelten Juckreizes unterdrücken können. Gleichzeitig stimuliert das Kratzen Schmerzrezeptoren, die – ebenfalls auf spinaler Ebene – den Juckreiz hemmen können.

Viszerale Sensibilität

Charakteristika der Rezeptoren

Die Rezeptoren der viszeralen Afferenzen sind mechanosensibler, chemosensibler und nozizeptiver Natur. Thermorezeptoren im Körperinneren wurden bereits kurz erwähnt.

Viszerale Mechanorezeptoren Morphologisch ähneln die viszeralen Mechanorezeptoren den mechanosensitiven Nozizeptoren der Haut. Vereinzelt findet man aber auch spezialisierte Messfühler (z. B. Pacini-Körperchen im Mesenterium).

Transduktion und Konduktion Die Transduktion der Stimuli erfolgt im Wesentlichen an freien Nervenendigungen. Viszerale Informationen erreichen das ZNS über nicht myelinisierte oder dünne myelinisierte Nervenfasern, deren Zellkörper in den Hinterwurzelganglien, dem Ganglion petrosum (N. IX) oder den Ganglia nodosum und jugulare (N. X) liegen.

Funktionelle Bedeutung

Mechanosensible Afferenzen Mechanosensible Afferenzen registrieren

- intraluminale Drücke (z. B. Druckrezeptoren im Aortenbogen und in der Karotisgabel),
- den Füllungszustand von Hohlorganen (z. B. Lunge, Vorhof, Enddarm und Blase) und
- Scherkräfte (z. B. in der Darmwand).

Viele Informationen über unsere Eingeweide erreichen nie unser Bewusstsein, sondern dienen der autonomen Kontrolle und Steuerung der jeweiligen Organfunktion. Das Bewusstsein wird erst eingeschaltet, wenn

- die Organfunktion erheblich gestört ist (z. B. Gallenkolik),
- das Gewebe geschädigt ist (z. B. Herzinfarkt),
- wie bei der Blasenfüllung durch Willkürmotorik Abhilfe möglich ist.

Verhindert eine akute Harnsperre (z. B. bei einem Prostataleiden) die Blasenentleerung, macht die zunehmende Dehnung der Blasenwand aus der initialen Druckempfindung einen äu-

ßerst quälenden Schmerz. Die Dehnungsafferenzen der Blasenwand sind in einen vegetativen Reflexbogen eingebunden, der eine spinale und eine supraspinale Komponente hat und der Miktion dient (➤ Kap. 18.1). Weitere Beispiele für vegetative Reflexe mit einem mechanosensiblen afferenten Schenkel sind der Pressorezeptorreflex zur Homöostase des Blutdrucks (➤ Kap. 8.3.3) und der Hering-Breuer-Reflex, der die Atemrhythmik unterstützt (➤ Kap. 9.6).

Chemosensible Afferenzen Chemosensible Afferenzen können eine Reihe von „Laborwerten" aus diversen Körperflüssigkeiten wie Blut, Liquor und Urin ablesen und dem vegetativen Nervensystem verfügbar machen. Zu diesen Werten gehören der arterielle Sauerstoffpartialdruck, der pH im Liquor, die Na^+-Konzentration in der Tubulusflüssigkeit der Niere und die Osmolarität im Blut. Die Bedeutung der einzelnen Messwerte für die jeweilige Organfunktion wird in den entsprechenden Kapiteln näher erläutert.

Lokalisation viszeraler Empfindungen Die schlechte und, wenn man an den übertragenen Schmerz denkt (➤ Kap. 3.2.2), teilweise auch fälschliche Lokalisierung einer viszeral hervorgerufenen Sinnesempfindung beruht, neben der geringen Dichte der Rezeptoren, vor allem auf der starken Divergenz der viszeralen Afferenzen, die sich schon auf spinaler Ebene beobachten lässt.

MERKE

Im Rückenmark finden sich keine Neurone, die nur auf viszerale Reize reagieren.

Vielmehr lassen sich zum einen Neuronenpopulationen nachweisen, die ausschließlich auf somatosensible Stimuli reagieren, zum anderen Neuronenpopulationen, die sowohl somatosensibel als auch viszeral aktiviert werden können. Für die inneren Organe gibt es also keine der Somatosensibilität vergleichbaren Sinneskanäle, die die topographischen Verhältnisse auf ein viszerotop organisiertes Kortexareal projizieren würden.

3.1.3 Vom peripheren Nerv zum Thalamus

Peripherer Nerv und Hinterwurzel

Die Zellkörper der somatosensiblen Afferenzen liegen in den Hinterwurzelganglien. Das von einer Hinterwurzel sensibel innervierte Hautareal wird als **Dermatom** bezeichnet (➤ Abb. 3.12).

Klinik Dermatome in der neurologisch-topischen Diagnostik

Die Zuordnung von Dermatomen zu Wurzelsegmenten ist ein wichtiges Hilfsmittel bei der neurologisch-topischen Diagnostik von Schädigungen der Wirbelsäule (z. B. Wirbelfraktur) und der Hinterwurzeln (z. B. Bandscheibenvorfall, Radikulitis). Bei der Diagnostik muss berücksichtigt werden, dass benachbarte Dermatome erheblich überlappen, wobei das Berührungsempfinden stärkere Redundanz als das Schmerzempfinden zeigt. Die Überlappung beruht darauf, dass einerseits Fasern von mehreren peripheren Nerven eine Hinterwurzel bilden, andererseits ein peripherer Nerv Fasern von mehreren benachbarten Hinterwurzeln enthält. Durch diese Redundanz verursacht die isolierte Schädigung einer einzigen Hinterwurzel nur ein moderates sensibles Defizit im betreffenden Dermatom. Nach Durchtrennung eines peripheren Nervs kommt es dagegen zu einem kompletten Sensibilitätsausfall in dessen Versorgungsgebiet.

Hinterstrangsystem

Nach Eintritt in das Hinterhorn des Rückenmarks teilen sich die Afferenzen der Oberflächen- und Tiefensensibilität in mehrere Kollateralen auf, die in spinale Schaltkreise eingebunden sind bzw. im Hinterstrangsystem zum Hirnstamm aufsteigen (➤ Abb. 3.1). Ein kleiner Teil der mechanorezeptiven Informationen kreuzt bereits auf Rückenmarkebene und zieht im Tractus spinothalamicus des Vorderseitenstrangs zum ventrobasalen Thalamus. Die Hinterstrangbahnen sind, wie das gesamte somatosensorische System, strikt **somatotopisch** organisiert: Die sensorischen Informationen aus den unteren Körperextremitäten verlaufen am weitesten medial, die Afferenzen aus den mittleren und oberen Körperpartien, die nach und nach ins Rückenmark eintreten, lagern sich jeweils lateral an.

Klinik Schädigung der Hinterstränge

Degeneration Erkrankungen mit einer Degeneration des Hinterstrangsystems (z. B. Friedreich-Ataxie) gehen mit kutanen Sensibilitätsstörungen einher:

- Vibrationsempfinden und Zwei-Punkt-Diskrimination sind vermindert;
- Zahlen, mit dem Zeigefinger auf die Haut „geschrieben", werden (mit geschlossenen Augen) nicht erkannt;
- der Ausfall der Tiefensensibilität führt zu Störungen im Erkennen von geführten Bewegungen;
- das Fehlen propriozeptiver (Rück-)Meldungen äußert sich in einer sensiblen Gangunsicherheit (Gangataxie), die sich besonders bei fehlender Augenkontrolle manifestiert.

Tabes dorsalis Vor Einführung der Antibiotikatherapie war die „Rückenmarkschwindsucht" (Tabes dorsalis) eine typische Spätfolge der unbehandelten Syphilis (Lues); die Hinterstränge und Hinterwurzeln waren entzündlich-degenerativ geschädigt. Die daraus resultierende, geradezu pathognomonische Gangunsicherheit der Spät-Syphilitiker hat Thomas Mann in der Novelle „Tristan" (1903) beschrieben, als er die Insassen des Sanatoriums „Einfried" vorstellte: „Mehrere Herren mit entfleischten Gesichtern werfen auf jene unbeherrschte Art ihre Beine, die nichts Gutes bedeutet."

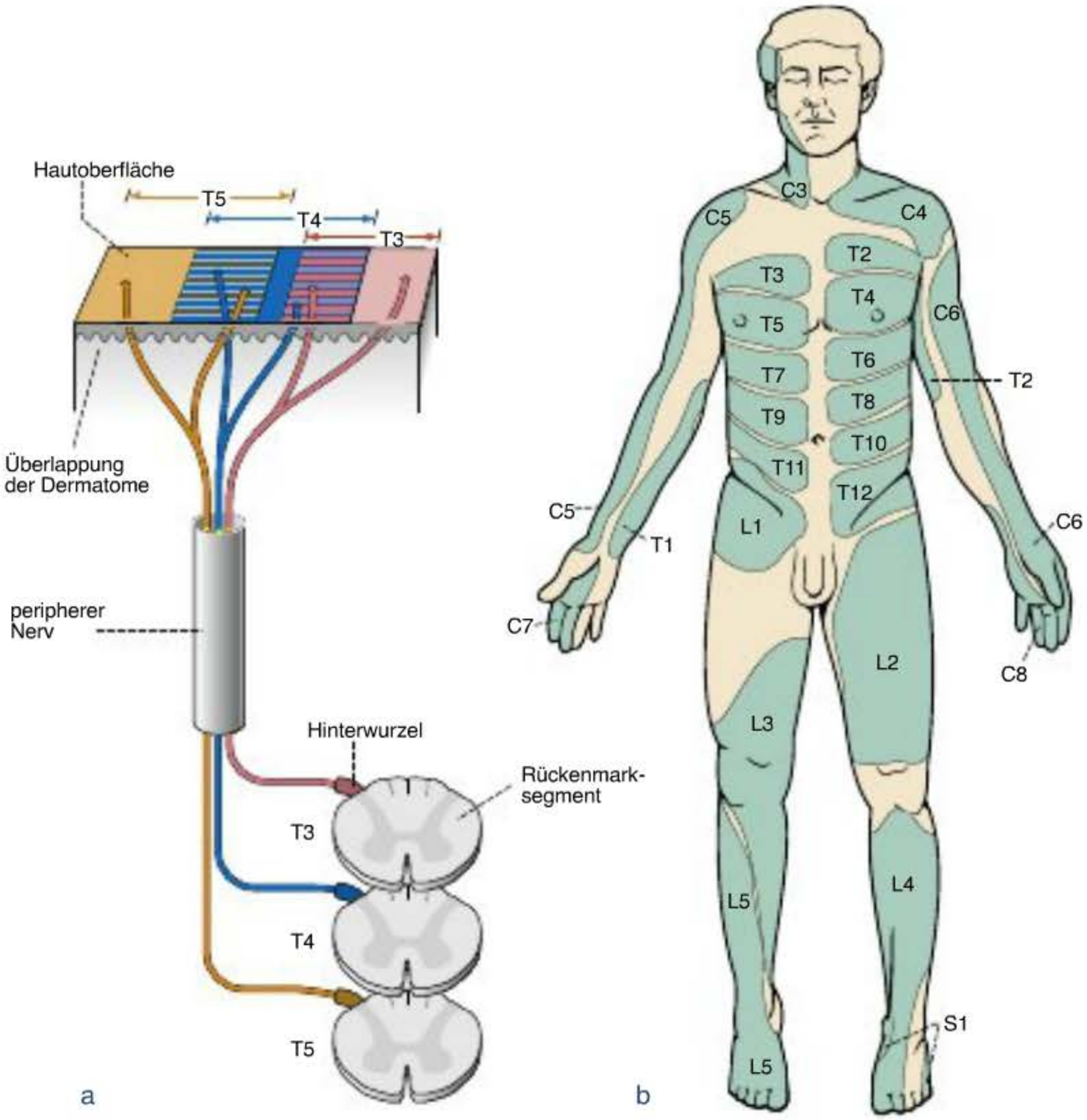


Abb. 3.12 Dermatome als radikulär innervierte Hautzonen [3.7].
a Thorakaler Hautbereich mit den zugehörigen, auf der Höhe von T3, T4 und T5 in das Hinterhorn des Rückenmarks mündenden somatosensorischen Afferenzen. Die Farbcodierung verdeutlicht die Überlappung der Dermatome.
b Dermatome des menschlichen Körpers. Zur Verdeutlichung der Überlappung sind die Dermatome seitenalternierend dargestellt.

Lemniskales System und Thalamus

Verlauf der Afferenzen und ventrobasaler Komplex In den Nuclei gracilis und cuneatus der Medulla oblongata werden die primären taktilen und propriozeptiven Afferenzen auf die mediale Schleifenbahn (Lemniscus medialis) umgeschaltet, die auf die Gegenseite kreuzt und die ventrobasalen Kerngebiete des Thalamus erreicht (➢ Abb. 3.1). Taktile und propriozeptive Bahnen aus dem Gesichtsbereich (N. V) schließen sich als Lemniscus trigeminalis der Schleifenbahn an. Der ventrobasale Komplex (Nucleus ventralis posterolateralis bzw. posteromedialis, VPL/VPM) des Thalamus besteht aus einem posteromedialen Anteil, auf den der Lemniscus trigeminalis projiziert, und einem posterolateralen Anteil, auf den der Lemniscus medialis projiziert (➢ Abb. 3.13).

Ventrobasale Umschaltneurone Ventrobasale Umschaltneurone (VBN) reagieren charakteristisch auf taktile Stimuli der Haut:

- VBN besitzen streng somatotopisch geordnete rezeptive Felder, d. h., die Stimulation benachbarter Hautareale aktiviert benachbarte VBN. Die rezeptiven Felder sind an den Fingerspitzen klein und werden umso größer, je weiter proximal die Hand gereizt wird. Dies erklärt die hohe räumliche Auflösung in der Fingerbeere.

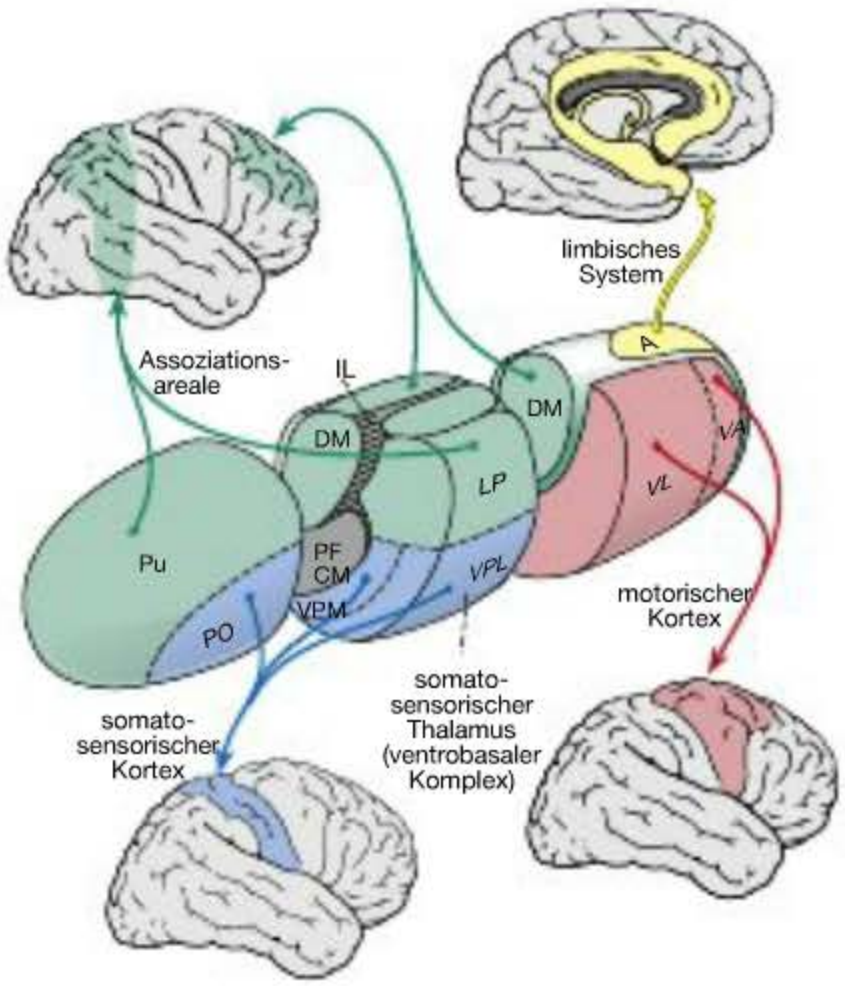


Abb. 3.13 Thalamuskerne mit den wichtigsten kortikalen Projektionen. Somatosensorische Afferenzen vom Gesicht ziehen via N. trigeminus zum VPM, während die somatosensorischen Afferenzen des restlichen Körpers via Hinterstrangsystem/Lemniscus medialis und Tractus spinothalamicus des Vorderseitenstrangsystems zum VPL ziehen. A = Nucleus anterior, CM = Nucleus centromedianus, DM = Nucleus dorsomedialis, IL = intralaminare Kerne, LP = Nucleus lateralis posterior, PF = Nucleus parafascicularis, PO = Nucleus posterior, Pu = Pulvinar, VA/VL = Nucleus ventroanterior bzw. ventrolateralis (Eingänge von Basalganglien bzw. Zerebellum), VPL/VPM = Nucleus ventralis posterolateralis bzw. posteromedialis (= ventrobasaler Komplex).

- Die Intensität eines peripheren Stimulus wird durch die Impulsrate, mit der ein VBN entlädt, codiert.
- VBN sind spezifisch für eine Submodalität, d. h., ein VBN, das durch Vibrationsreize erregt wird, reagiert nicht auf statischen Druck, und umgekehrt.

MERKE

Im somatosensiblen System werden die verschiedenen Eigenschaften eines externen Reizes auf separaten Bahnen und mit hoher Genauigkeit an den Kortex übermittelt.

Signalweiterleitung und Bewusstseinszustand

Wachzustand Die zuverlässige Weiterleitung von sensiblem Input zum Kortex setzt voraus, dass sich das Ruhemembranpotenzial der thalamischen Umschalt-(Relais-)Neurone knapp unter deren Entladungsschwelle befindet. Dafür sorgen im Wachzustand erregende Zuströme aus verschiedenen Kerngebieten (➤ Abb. 3.14a).

Schlaf Nehmen im Schlaf die erregenden retikulären Einflüsse ab, fallen die Umschaltneurone in einen stabilen Eigenrhythmus (➤ Abb. 3.14b). Diese spontanen Oszillationen des Membranpotenzials sind umso langsamer und robuster, je tiefer der Schlaf ist. Sensorischer Input ist jetzt kaum oder gar nicht mehr in der Lage, den stabilen Eigenrhythmus der Umschaltneurone zu verändern. Daher werden keine sensorischen Informationen mehr an die entsprechenden Kortexareale weitergeleitet.

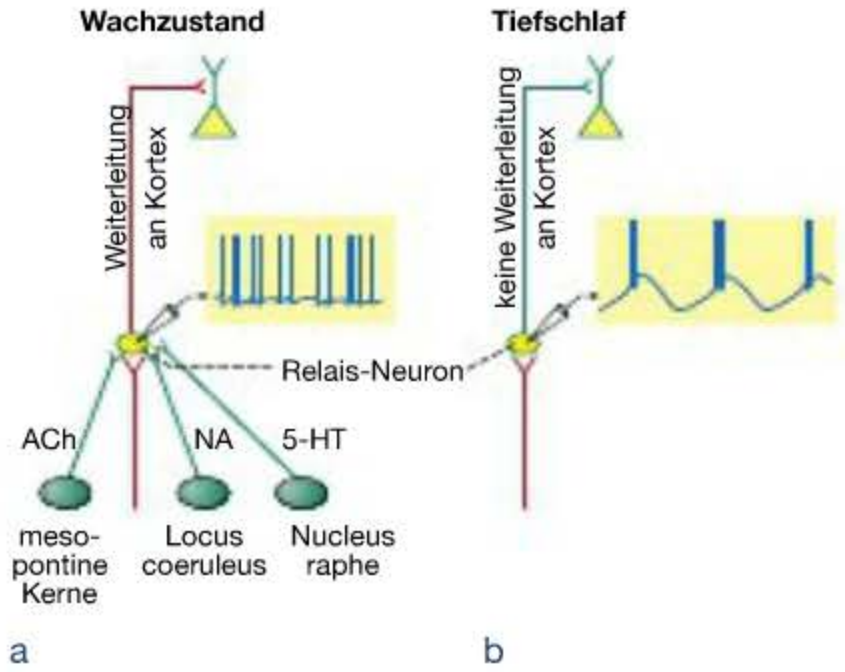


Abb. 3.14 Thalamokortikaler Informationsfluss und Vigilanz. **a** Im Wachzustand leiten die thalamischen Umschalt-(Relais-)Neurone die sensorischen Informationen (rot) zuverlässig an den Kortex weiter. Durch depolarisierende Einflüsse retikulärer Kerngebiete (mesopontine cholinerge Kerne, noradrenerge Neurone des Locus coeruleus und serotonerge Neurone des Nucleus raphe) wird das Membranpotenzial der Umschaltneurone nahe der Entladungsschwelle gehalten; sie feuern bei überschwelliger Erregung einzelne Aktionspotenziale. Sensorische Afferenzen können die Umschaltneurone dadurch leicht erregen, der thalamokortikale Informationsfluss ist gesichert. **b** Mit zunehmender Schlaftiefe entfallen die depolarisierenden retikulären Einflüsse. Die Umschaltneurone beginnen spontan und synchron zu oszillieren, wobei Aktionspotenziale jetzt nicht einzeln, sondern in Salven abgefeuert werden. Diese Oszillationen übertragen sich auf den Kortex und erzeugen dort die für den Tiefschlaf charakteristischen langsamen δ-Wellen. Der Eigenrhythmus der Umschaltneurone ist äußerst stabil und kann durch sensorische Afferenzen nur sehr schwer durchbrochen werden.

3.1.4 Somatosensorischer Kortex

Aufbau und Projektionen

Primärer und sekundärer somatosensorischer Kortex Die taktilen und propriozeptiven Informationen werden von den ventrobasalen Thalamuskernen auf 4 Areale im Gyrus postcentralis des parietalen Kortex projiziert. In rostrokaudaler Richtung handelt es sich dabei um die Areae 3a, 3b, 1 und 2 nach Brodmann (➤ Abb. 3.15). Die 4 Rindenfelder bilden den primären somatosensorischen Kortex (SI). Ventrokaudal findet sich der sehr viel kleinere supplementäre somatosensorische Kortex (SII). Wie in allen sensorischen Kortizes ist die Zytoarchitektur von SI und SII durch eine ausgeprägte Lamina granularis interna (Lamina IV) gekennzeichnet (zur Mikrophysiolo-

gie des Neokortex s. ➤ Kap. 5.4.1). Die meisten thalamofugalen Bahnen ziehen zu den Areae 3a und 3b, ein kleiner Teil projiziert direkt in die Areae 1 und 2 und in SII (letzterer erhält, im Gegensatz zu SI, Projektionen von beiden Körperseiten). Areae 3a und 3b senden massive Projektionen in die Areae 1 und 2.

Somatotope Karten Alle 4 Rindengebiete besitzen eigene, somatotop organisierte Karten, in denen jeweils die gesamte menschliche Körperoberfläche in Form eines Homunkulus repräsentiert ist. Dabei folgen die Karten nicht den anatomischen Größenverhältnissen, sondern spiegeln die funktionelle Bedeutung wider, die den einzelnen Körperteilen bei der Mechanorezeption zukommt (➤ Abb. 3.16). Es überrascht daher nicht, dass die Repräsentation der Hände und des Gesichts sehr viel mehr Platz einnimmt als die der Arme, der Beine oder des Rumpfes.

Kolumnen Die zentrale Verrechnungseinheit im somatosensorischen Kortex (wie in anderen Rindenfeldern auch) ist die sog. Kolumne, ein Modul, das sich als annähernd rechteckige, etwa 200–800 µm breite vertikale Säule durch alle 6 Kortexschichten erstreckt. Kolumnen sind seriell und streng somatotopisch angeordnet (➤ Abb. 3.17).

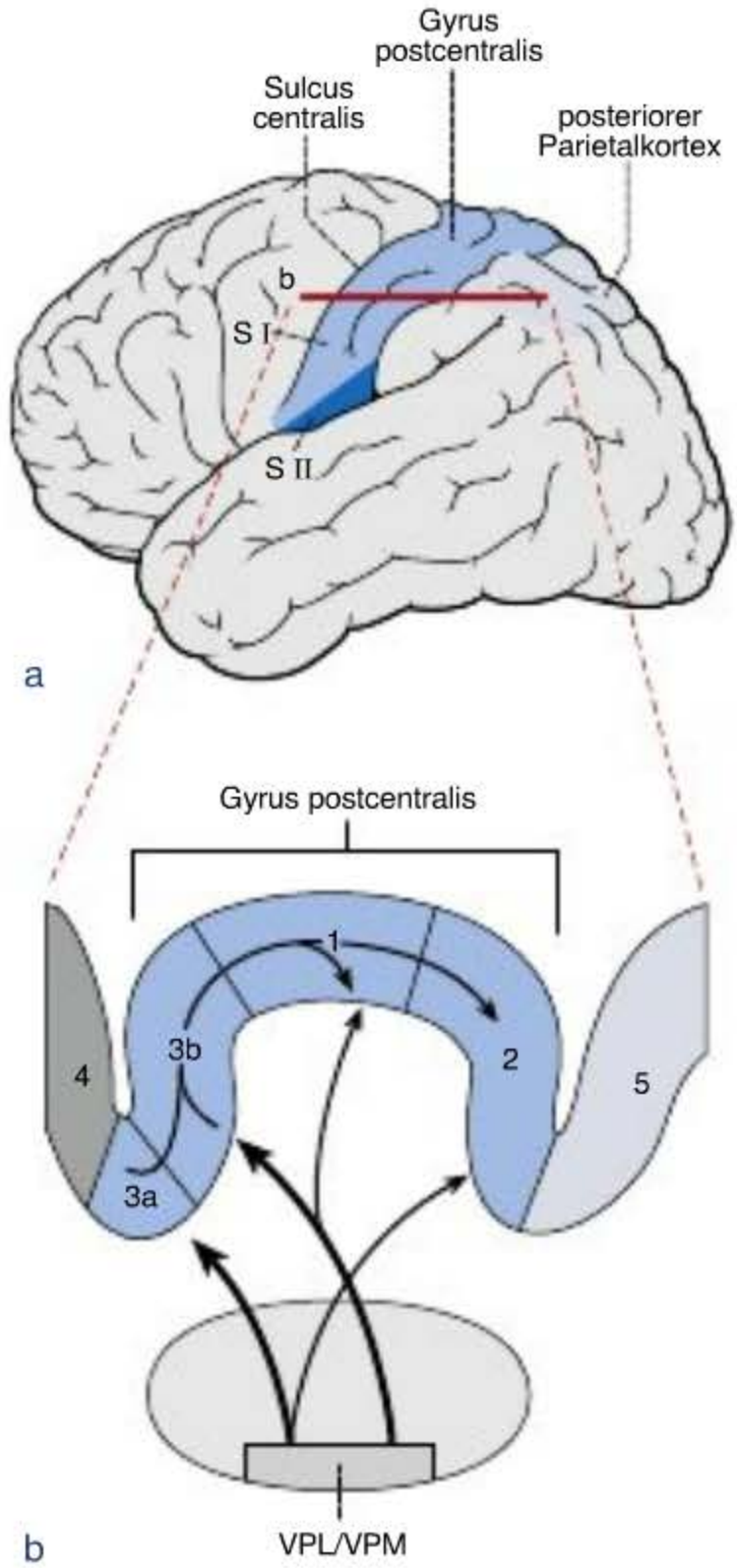


Abb. 3.15 Thalamokortikale Projektionsgebiete im somatosensorischen System [3.4].
a Seitenansicht des Kortex mit den Regionen SI, SII und posteriorer Parietalkortex.
b Parasagittaler Schnitt durch den somatosensorischen Kortex (Schnittführung entsprechend roter Linie in a. Pfeile zeigen die Projektionen vom ventrobasalen Thalamus (VPL/VPM) nach SI und die intrakortikalen Verbindungen zwischen den 4 Regionen von SI. Die Pfeildicke soll die Stärke der Projektionen andeuten. Die Area 4 gehört zum motorischen Kortex, Area 5 und die (hier nicht dargestellte) Area 7 bilden den posterioren Parietalkortex, der als höhere (integrativ-assoziative) somatosensorische Kortexregion dient.

MERKE

Alle Neurone einer Kolumne erhalten Input vom gleichen Hautareal und vom gleichen Rezeptortyp, d. h., Kolumnen sind orts- und submodalitätsspezifisch.

Funktion

Aufgaben von SI Die einzelnen Rindengebiete des somatosensorischen Kortex sind mit unterschiedlichen Aufgaben befasst (s. a. ➤ Abb. 3.17a).

- In Area 3a sind propriozeptive Informationen repräsentiert,
- Neurone der Area 3b erhalten Informationen von SA- und RA-Rezeptoren der Haut,
- Area 1 erhält nur Input von kutanen RA-Rezeptoren,

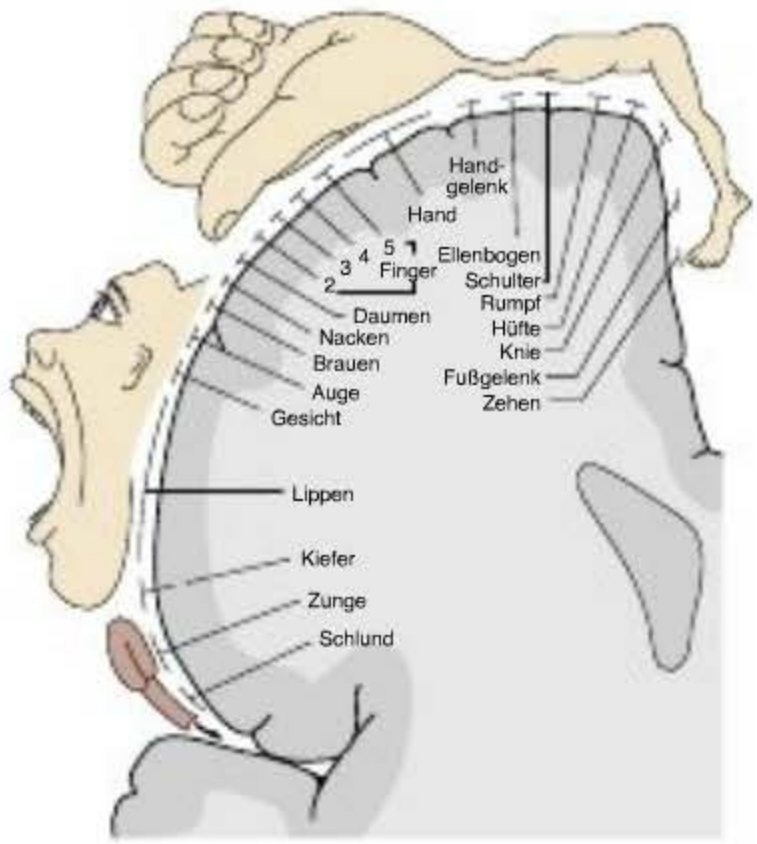


Abb. 3.16 Somatotope Karte der Körperoberfläche. Der Homunkulus zeigt schematisch die Topographie der Somatosensorik in der Großhirnrinde mit ausgedehnten Repräsentationen von Gesicht und Hand. Die funktionelle Zuordnung erfolgte anhand neurophysiologischer Kartierungsexperimente: Lokale elektrische Reizung entlang dem Gyrus postcentralis ruft beim wachen Patienten Empfindungen in der auf der Karte wiedergegebenen Körperregion hervor. Ebenso evoziert Reizung in der Peripherie ein elektrisches Potenzial im entsprechenden Kortexbereich [3.8].

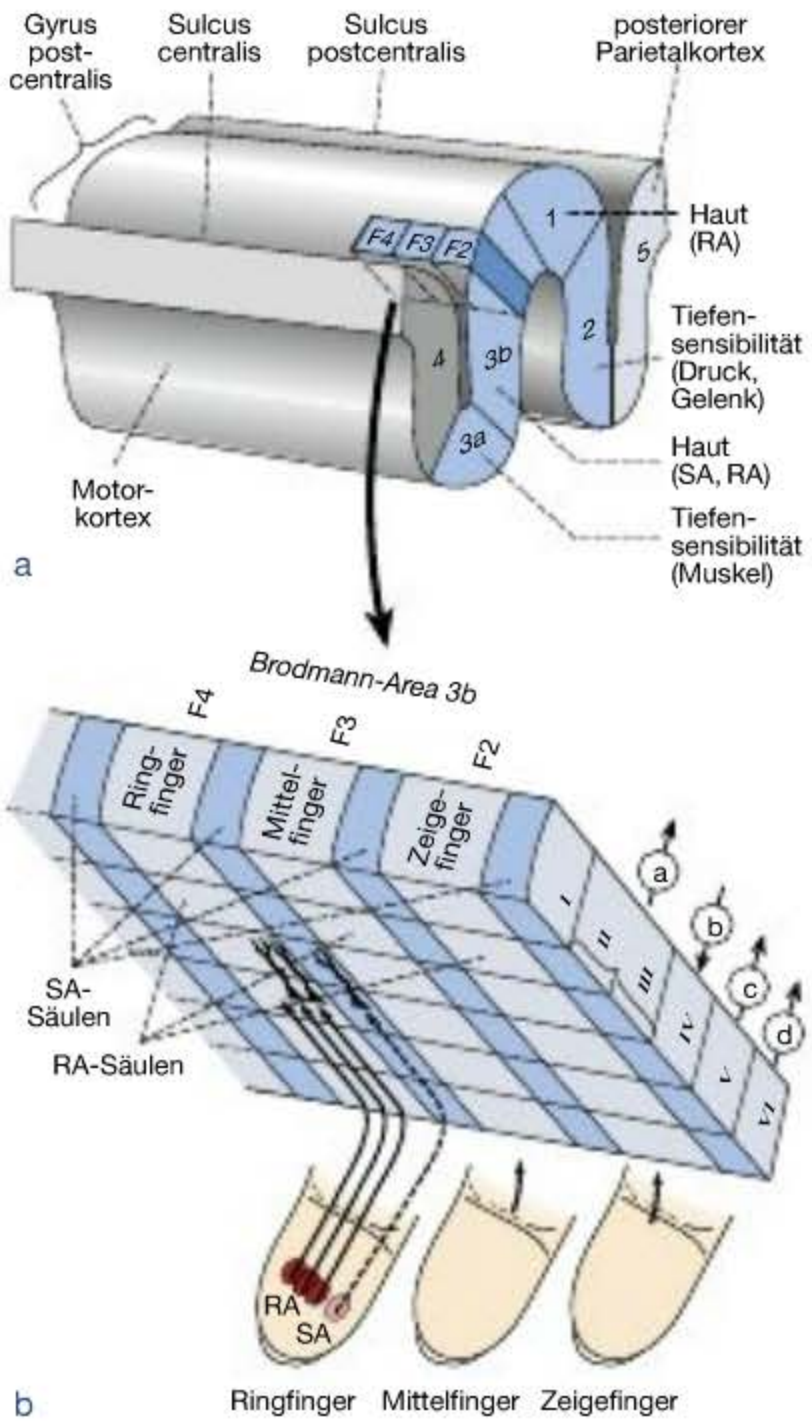


Abb. 3.17 Modularer Aufbau des somatosensorischen Kortex [3.4].
a Querschnitt durch den Gyrus postcentralis mit benachbarten Regionen. Innerhalb von SI verarbeiten die verschiedenen Areae unterschiedliche (Sub-)Modalitäten der Somatosensorik.
b Ausschnittvergrößerung des in a dunkelblau gezeichneten Bereichs von Area 3b mit den Repräsentationen der Finger 2–4. Die Informationen der SA- und RA-Rezeptoren werden separat in streng somatotopisch angeordneten Zellsäulen (Kolumnen) verarbeitet. Haupteingangsort der somatosensorischen Afferenzen ist Schicht IV. Efferenzen der verschiedenen Kortexschichten projizieren zu unterschiedlichen kortikalen und subkortikalen Zielen; a = Ausgang zu Area 1, 2 und SII, b = Eingang vom Thalamus, c = Ausgang zu Basalganglien, Hirnstamm, Rückenmark, d = Ausgang zum Thalamus.

- Area 2 integriert propriozeptive Informationen mit den taktilen Informationen, die sie aus den Areae 3b und 1 erhält.

Dies erklärt, warum eine kleine Blutung, die nur einen Teil von SI erfasst, nicht alle somatosensorischen Leistungen gleichermaßen beeinträchtigt (s. eingangs geschildertes Fallbeispiel).

Aufgaben von SII Der sekundäre somatosensorische Kortex (SII) erhält konvergente Projektionen von SI und sendet selbst wieder Fasern zu limbischen Strukturen wie Amygdala und Hippocampus. Die Amygdala spielt wahrscheinlich bei der emotionalen Bewertung der mechanorezeptiven Informationen eine Rolle, während der Hippocampus für das taktile Lernen und Gedächtnis wichtig ist.

Wahrnehmung Die sensorischen Kortexareale müssen aus den Einzelinformationen, die ihnen die verschiedenen Sinneskanäle über ein Objekt der Außenwelt liefern, wieder ein kohärentes Ganzes erstellen. Der sensorische Kortex fungiert dabei nicht als Camera obscura, in der ein Gegenstand völlig realitätsgetreu abgebildet wird. Bewusste Wahrnehmung ist vielmehr ein konstruktiver Akt, bei dem im Kortex die interne Repräsentation eines externen Objekts geschaffen wird. Wie ein Gegenstand wahrgenommen wird, hängt nicht nur von seinen objektiven, physikalisch-chemischen Eigenschaften ab, sondern auch von der Art und Weise, wie auf den verschiedenen Ebenen eines Sinnessystems Informationen über diesen Gegenstand aufgenommen und verarbeitet werden.

MERKE
Der sensorische Kortex bildet einen Gegenstand nicht realitätsgetreu ab, sondern „konstruiert" ihn neu.

3.1.5 Subjektive Sinnesphysiologie – Psychophysik

Die bisher dargestellten Befunde zur Somatosensorik gehören in den Bereich der objektiven Sinnesphysiologie, die sich mit den anatomischen, neurophysiologischen und molekularen Grundlagen der Reizaufnahme und -verarbeitung in den verschiedenen Sinnessystemen befasst. Inwieweit dagegen die physikalisch-chemischen Eigenschaften eines Reizes dessen **subjektive Empfindung** im wahrnehmenden Individuum beeinflussen, ist Gegenstand der subjektiven Sinnesphysiologie. Dieser aufgrund seiner quantitativen Vorgehensweise auch als Psychophysik bezeichnete Zweig der experimentellen Psychologie entwickelte sich Mitte des 19. Jahrhunderts und beruht auf den bahnbrechenden Arbeiten von Ernst Weber, Gustav Fechner und anderen. Zwei wichtige Gesetzmäßigkeiten, die aus diesen Arbeiten resultierten, sind die Weber-Unterscheidungsregel und das Weber-Fechner-Gesetz.

Weber-Regel Weber hat mit unterschiedlichen Gewichten, die auf die abgestützte Handfläche gelegt wurden, erstmals den gerade erkennbaren Unterschied (Differenzlimen, engl. „just noticeable difference") zwischen verschiedenen Druckreizen untersucht. Er fand dabei, dass er, egal ob das Ausgangsgewicht 120 oder 900 g war, jeweils etwa 30% dazulegen musste, damit die Versuchsperson eine Differenz wahrnahm.

MERKE
Die Fähigkeit, Intensitätsunterschiede zwischen 2 Reizen wahrzunehmen, hängt nicht von der absoluten, sondern von der relativen Größendifferenz ab.

Mathematisch ausgedrückt besteht nach Weber zwischen der minimalen Diskriminationsschwelle (ΔR) und der Stärke eines Reizes (R) daher folgende Beziehung:

$$\Delta R/R = \text{konstant}$$

Innerhalb der Oberflächensensibilität kann die minimale relative Unterschiedsschwelle für verschiedene Messparameter erheblich schwanken. Während beim Vergleich der Gewichte Änderungen um 30% notwendig sind, können trainierte Personen bereits erkennen, wenn sich der Abstand zwischen zwei Braille-Punkten der Blindenschrift um 2% ändert. Im visuellen System sind unter optimalen Versuchsbedingungen relative Unterschiedsschwellen von 1% gemessen worden.

Weber-Fechner-Gesetz Gustav Fechner hat die Weber-Regel um die Dimension der **subjektiven Empfindungsintensität** (I) erweitert. Er nahm an, dass die kleinste Zunahme der Empfindungsintensität (ΔI) direkt proportional zum Quotienten $\Delta R/R$ ist, d. h.

$$\Delta I = k \times \Delta R/R$$

wobei k ein Proportionalitätsfaktor ist.

Nach Integration ergibt sich daraus das Weber-Fechner-Gesetz:

$$I = k \times \log R/R_o$$

In dieser Gleichung ist R_o die Schwellenreizstärke, d. h. diejenige minimale Reizstärke, die in 50% der Versuche gerade wahrgenommen wird. Der Quotient R/R_o wird als relative Reizstärke bezeichnet.

MERKE

Nach dem Weber-Fechner-Gesetz nimmt die Empfindungsintensität proportional dem Logarithmus der relativen Reizstärke zu.

Stevens-Potenzfunktion Das Problem des Weber-Fechner-Gesetzes ist, dass die zugrunde liegende Weber-Regel nur für mittlere Intensitätsbereiche und nicht für alle Sinnesempfindungen gilt. Eine weithin gültige mathematische Beschreibung der Beziehung zwischen Reizstärke und Empfindungsintensität wird durch die von Stanley Stevens eingeführte Potenzfunktion beschrieben:

$$I = k\,(R - R_o)^n$$

Intermodaler Intensitätsvergleich Zur Quantifizierung der Empfindungsstärke hat Stevens den intermodalen Intensitätsvergleich entwickelt. Statt die Empfindungsstärke einer arbiträren Zahlenskala zuzuordnen, übt die Versuchsperson eine dem Intensitätserlebnis entsprechende Kraft auf ein Handdynamometer aus. Bei doppellogarithmischer Auftragung von Handkraft (als Äquivalent der Empfindungsintensität) und relativer Reizstärke ergibt die Funktion eine Gerade mit der Steigung n. Die Steigung ist für Schmerzreize (Elektroschock auf der Haut) am steilsten (n = 2,13) und für die Helligkeit von weißem Licht am flachsten (0,21). Für die Druck- und die Kaltempfindung der Haut liegt n bei 0,67 bzw. 0,60.

ZUSAMMENFASSUNG

Grundlagen der Somatosensorik

Die somatische Sensibilität (Somatosensorik) wird unterteilt in die Oberflächensensibilität, deren Messfühler in der behaarten und unbehaarten Haut sitzen, und in die Tiefensensibilität (Propriozeption), deren Messfühler sich in Skelettmuskeln, Sehnen und Gelenken befinden. Die viszerale Sensibilität (Enterozeption) liefert den zentralnervösen Regelsystemen meist unbewusst bleibende Informationen über den Zustand und die Arbeitsweise der inneren Organe.

Die Somatosensibilität vermittelt 5 anatomisch und neurophysiologisch voneinander abgrenzbare Arten von Sinnesempfindungen, die als **Modalitäten** bezeichnet werden, nämlich Tastsinn, Propriozeption, Temperatursinn, Schmerzsinn (Nozizeption) und Juckempfindung. Innerhalb einer Sinnesmodalität gibt es verschiedene Qualitäten bzw. Submodalitäten. Beim Tastsinn lassen sich die Submodalitäten Berührung, Druck, Dehnung und Vibration unterscheiden, die Propriozeption setzt sich aus Lage-/Stellungssinn, Bewegungssinn und Kraftsinn zusammen. Der Temperatursinn besteht aus den Submodalitäten Wärmesinn und Kältesinn.

Die einzelnen Submodalitäten besitzen jeweils eigene, hoch spezialisierte Rezeptoren (Sensoren) in der Peripherie, deren Aktivität dem ZNS auf getrennten Bahnen (Afferenzen) zugeleitet wird. Für jeden Rezeptor gibt es einen **adäquaten Reiz,** worunter man denjenigen physikalischen oder chemischen Stimulus versteht, der die geringste Energie benötigt, um an dem betreffenden Rezeptor eine Antwort hervorzurufen.

Sinnesrezeptoren wandeln einen mechanischen, chemischen, thermischen, optischen oder akustischen Reiz in ein elektrisches Potenzial (Rezeptor- oder Sensorpotenzial) um. Dieser Prozess wird als **Transduktion** bezeichnet. Das **Rezeptorpotenzial** ist abstufbar, seine Größe spiegelt daher die Reizstärke wider. Bei Fortdauer eines Reizes werden die meisten Rezeptoren zunehmend unempfindlich, sie adaptieren. Man unterscheidet schnell adaptierende („rapidly adapting", RA) und langsam adaptierende Rezeptoren („slowly adapting", SA).

Reizaufnahme und -weiterleitung

In der unbehaarten Haut befinden sich 4 Typen von **Mechanorezeptoren:** Merkel-Tastzellen/-scheiben und Ruffini-Körperchen sind SA-Rezeptoren, Meissner-Körperchen und Pacini-Körperchen RA-Rezeptoren. Pacini-Körperchen fungieren aufgrund ihrer extrem schnellen Adaptation als Beschleunigungs- bzw. Vibrationsdetektoren. Bei den Mechanorezeptoren der Haut handelt es sich um hoch spezialisierte Einheiten aus nicht neuronalen Zellen, die in unterschiedlicher Konfiguration das nicht myelinisierte Ende (Terminale) eines afferenten Axons umgeben. Das Rezeptorpotenzial entsteht jeweils im Axonterminale, die umgebenden Zellen dienen der Übertragung, Dämpfung bzw. Filterung der mechanischen Stimuli. Das Rezeptorpotenzial ist depolarisierend und beruht auf einem Na^+-Einstrom durch mechanosensitive Ionenkanäle.

Merkel-Tastzellen haben die kleinsten rezeptiven Felder und erlauben daher die höchste räumliche Auflösung. Sie reagieren besonders empfindlich auf die Konturen eines Gegenstands und tragen so zur Formerkennung eines ertasteten Objekts bei. Meissner-Körperchen sprechen an, wenn Gegenstände beim Greifen aus der Hand zu rutschen drohen, und sorgen für die Anpassung der Griffkraft. Pacini-Körperchen erfassen Vibrationen. Ruffini-Körperchen sind morphologisch und funktionell mit den Golgi-Sehnenorganen verwandt und stehen vor allem im Dienst der Propriozeption.

Bei der **Thermorezeption** unterscheidet man Kalt- und Warmafferenzen, deren Entladungsmaxima bei 23–28 °C bzw. bei 38–43 °C liegen. Thermorezeptoren sind Proportional- und Differenzial-(PD-) Rezeptoren: Die Afferenzen zeigen bei konstanter Temperatur ein gleichbleibendes (tonisches) Aktivitätsmuster, während sie auf Tem-

peraturänderungen mit kurzzeitig überschießenden elektrischen Antworten reagieren.
Damit Rezeptorpotenziale von der Peripherie schnell zum ZNS gelangen, werden sie am Übergang vom Terminale zum Axon in Aktionspotenziale umcodiert **(Transformation).** In primären Sinneszellen wie den Mechanorezeptoren und Thermorezeptoren, die ein eigenes Axon besitzen, erfolgen Transduktion, Transformation und zentripetale Impulsweiterleitung (Konduktion) in räumlicher Kontinuität. In sekundären Sinneszellen, die kein eigenes Axon haben, sind Transduktion und Transformation/Konduktion räumlich getrennt und erfordern einen synaptischen Zwischenschritt.

Weiterleitung zum Thalamus
Nach Eintritt ins Hinterhorn des **Rückenmarks** ziehen die Fasern der Oberflächen- und Tiefensensibilität – ausgenommen Schmerz- und Thermoafferenzen – im ipsilateralen Hinterseitenstrang zum Hirnstamm und erreichen nach Kreuzung auf die Gegenseite via ventrobasalen Thalamuskomplex den primären somatosensorischen Kortex (SI) im Gyrus postcentralis. SI besteht aus 4 Rindenfeldern (Areae 3a, 3b, 1 und 2), die streng somatotop organisiert sind und jeweils eine komplette Karte der Körperoberfläche besitzen (sog. Homunkuli).
Die modularen Verrechnungseinheiten des Kortex werden als **Kolumnen** bezeichnet. Sie sind orts- und (sub)modalitätsspezifisch organisiert. Die 4 Felder von SI nehmen unterschiedliche somatosensorische Aufgaben wahr. Aus dem Zusammenwirken der einzelnen Felder und der Interaktion mit höheren bzw. assoziativen Kortexregionen wird in unserem Bewusstsein die interne Repräsentation eines externen Objekts geschaffen.

Psychophysik
Unter Anwendung quantitativ-experimenteller Methoden schlägt die ins 19. Jahrhundert zurückreichende Psychophysik eine Brücke zwischen objektivem Reiz und subjektivem Empfinden. Wichtige Gesetzmäßigkeiten der Psychophysik sind die Weber-Unterscheidungsregel, das Weber-Fechner-Gesetz und die Stevens-Potenzfunktion.

Fragen

1 Erläutern Sie die Umwandlung eines mechanischen Hautreizes in ein bioelektrisches Signal.
Denken Sie bei der Beantwortung an die Prozesse der Transduktion (→ Rezeptorpotenzial) und Transformation (→Aktionspotenzial) und berücksichtigen Sie das unterschiedliche Adaptationsverhalten der verschiedenen kutanen Mechanorezeptoren.

2 Erläutern Sie das Temperatur-Mess-System der Haut.
Denken Sie bei der Beantwortung an die molekulare Physiologie der Kälte- und Wärme- bzw. Hitzerezeptoren, an deren jeweiligen Empfindlichkeitsbereich und an deren Antwortverhalten bei konstanter Temperatur und bei Temperatursprüngen.

012 IMPP-Fragen

3.2 Nozizeption und Schmerz

P. Grafe

Prof. Peter Reeh sei für viele wertvolle Anregungen gedankt und Dr. Philip Lang für die kritische Durchsicht des Textes.

Kasuistik

Rita ist 55 Jahre alt und schläft seit mehreren Wochen immer schlechter. Sie hat nachts ziehende Schmerzen im rechten Arm, und die rechte Hand fühlt sich eingeschlafen und geschwollen an. Dabei hatte sie sich am rechten Arm nie verletzt, und irgendeine sichtbare Veränderung am Arm gibt es nicht. Gestern traten die Schmerzen nun erstmals auch tagsüber auf – nach einer langen Autofahrt. Daher entschließt sich Rita, ihren Hausarzt aufzusuchen. Dieser fragt nach, ob sich an der Hand alle Finger gleichmäßig eingeschlafen und angeschwollen anfühlen würden. Rita verneint dies, weil der kleine Finger deutlich weniger betroffen ist. Der Hausarzt veranlasst eine elektroneurographische Untersuchung bei einem Neurologen. Dabei wird eine Verlangsamung der Aktionspotenzialfortleitung im N. medianus zwischen Handgelenk und Fingern der rechten Hand gemessen.

Ritas Symptome und der elektroneurographische Befund sind erklärbar durch eine Kompression des N. medianus im sog. Karpaltunnel, einer Engstelle für den Durchtritt des Nervs und mehrerer Sehnen. Das Karpaltunnelsyndrom ist ein Beispiel für einen projizierten Schmerz bei örtlich begrenzter Druckschädigung eines peripheren Nervs. Durch operative Spaltung des Lig. carpi transversum wird die Engstelle erweitert, und die nächtlichen Schmerzen treten nicht mehr auf.

Zur Orientierung

Schmerzen sind ein häufiger Grund, warum Patienten ärztliche Hilfe suchen. Schmerz ist ein unangenehmes Sinnes- und Gefühlserlebnis und gehört in das Gebiet der subjektiven Sinnesphysiologie. Nozizeption ist der Begriff für die objektiv-neuronale Sinnesphysiologie des Schmerzes. Dazu gehören die Funktionen von afferenten nozizeptiven Nervenfasern, die spinale und supraspinale Organisation der Nozizeption und das deszendierende Hemmsystem.

3.2.1 Reizaufnahme und -weiterleitung

Nozizeptive Afferenzen und Nozizeptoren

Nozizeptive Afferenzen Reize, die zur Empfindung Schmerz führen können, werden von spezifischen afferenten Nervenzellen in bioelektrische Aktivität umgewandelt und zum ZNS weitergeleitet. Periphere Nervenzellen mit einer derartigen Funktion werden als nozizeptive Afferenzen bezeichnet. Ihre Charakteristika sind:

- Es sind primäre Sinneszellen (➤ Kap. 3.1.1) mit Zellkörpern in den Spinalganglien und dem Ganglion des N. trigeminus.
- Ihre zentralen Fortsätze enden mit Synapsen an Neuronen im Rückenmark und Hirnstamm.

In ihren peripheren Endigungen, den Nozizeptoren, werden die verschiedenen Reize in bioelektrische Signale transduziert und transformiert (➤ Abb. 3.18, ➤ Abb. 3.19).

Nozizeptoren Nozizeptoren findet man in der Haut, in der Muskulatur, in den Gelenken und in den inneren Organen. Die Erregung von Nozizeptoren kann nach Verarbeitung im ZNS zur subjektiven Empfindung Schmerz führen. Nach dem Entstehungsort wird dann zwischen Oberflächenschmerz (z. B. durch einen Nadelstich), Tiefenschmerz (z. B. Muskelkrampf) und viszeralem Schmerz (z. B. bei einer Gallenkolik) unterschieden.

MERKE

Nozizeptoren sind die peripheren Nervenendigungen einer spezialisierten Gruppe von afferenten Nervenfasern.

Klinik Angeborene Schmerzunempfindlichkeit

Ein klinischer Beweis für spezifische nozizeptive Afferenzen ist eine sehr seltene Krankheit mit angeborenem Fehlen des Schmerzempfindens. Die Erkrankung macht sich bereits im ersten Lebensjahr bemerkbar. Extremitäten und Zunge sind häufig verletzt und verbrannt, ohne dass es zu Schmerzäußerungen kommt. Bei der sensorischen Testung kann zwischen verschiedenartigen mechanischen Reizen wie „spitz" und „stumpf" unterschieden werden. Die Schmerzwahrnehmung bei Nadelreizen ist dagegen stark herabgesetzt. Die Ursache für das beschriebene Krankheitsbild sind Mutationen im Rezeptor für den Nervenwachstumsfaktor (Nerve Growth Factor, NGF). NGF ist in der Embryonalentwicklung für die Anlage von nozizeptiven Afferenzen notwendig. Mutationen im spezifischen Rezeptor für NGF (Tyrosinkinase-A-Rezeptor; s. a. ➤ Kap. 18.2.1) führen dazu, dass weniger dünne myelinisierte und nicht myelinisierte Fasern in peripheren Nerven gebildet werden.

Viszerale Nozizeptoren Schmerzen in den Eingeweiden können durch die Erregung von Nozizeptoren im Thorax-,

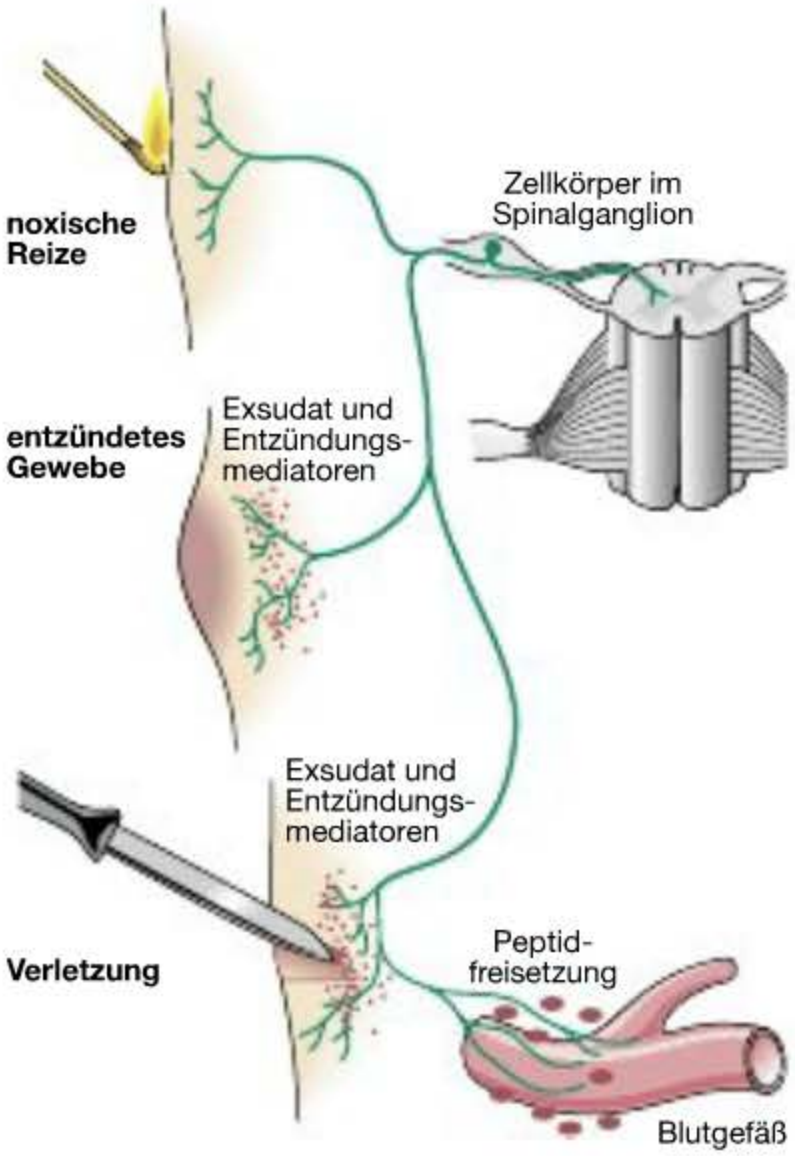


Abb. 3.18 Funktionelle Eigenschaften der primären nozizeptiven Nervenzelle. Periphere nozizeptive Afferenzen sind langgestreckte Nervenzellen mit einem kontinuierlichen Axon von den peripheren Terminalen (im Bild in der Haut) bis zu den zentralen Terminalen im Hinterhorn des Rückenmarks. Die Zellkörper liegen in den Spinalganglien. Die peripheren Endigungen (Nozizeptoren) werden durch potenziell schädigende (noxische) Reize und durch Entzündungsmediatoren erregt. Eine besondere Eigenschaft, zusätzlich zur Reizaufnahme, sind efferente Funktionen dieser Neurone. Depolarisation der Nozizeptoren führt zur Freisetzung von Neuropeptiden (neurogene Entzündung) [3.9].

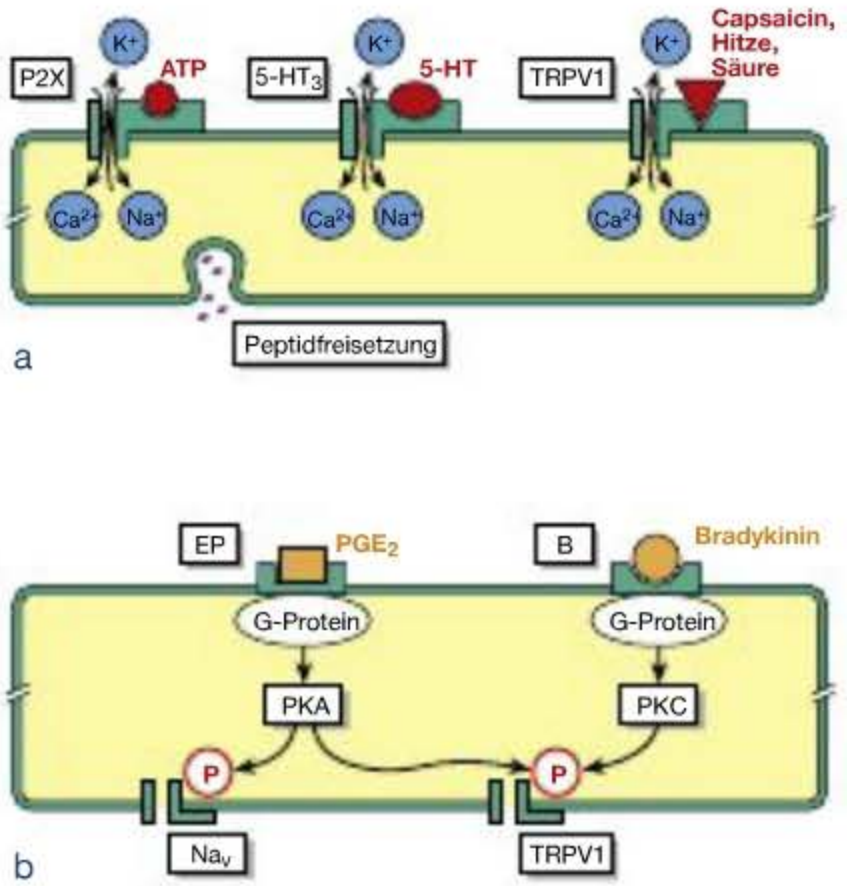


Abb. 3.19 Mechanismen der Transduktion und Sensibilisierung von Nozizeptoren. Vielfältige Proteine in der Membran der Nozizeptoren verändern die elektrophysiologischen Eigenschaften und steigern die Empfindlichkeit.

a Beispiele für ionotrope Rezeptorproteine und deren Aktivierung sind P2X (ATP), 5-HT_3 (Serotonin) und der Vanilloidrezeptor Typ 1 (TRPV1; Capsaicin, Hitze, Säure). Diese Transduktionsproteine sind unspezifische Kationenkanäle, und ihre Öffnung führt auch zu einem Anstieg der intrazellulären Ca^{2+}-Konzentration und zur möglichen Freisetzung von Neuropeptiden.

b Beispiele für die Aktivierung von metabotropen Rezeptorproteinen sind das Prostaglandin E_2 (PGE_2) und Bradykinin. Die Bindung an die Rezeptoren (EP, B) und nachfolgende Aktivierung der Proteinkinase A (PKA) bzw. der Proteinkinase C (PKC) führt zur Phosphorylierung von spezifischen spannungsabhängigen Natriumkanälen (Na_v) bzw. von TRPV1. Dadurch erhöht sich die Empfindlichkeit der Nozizeptormembran (s. Text) [3.10].

Abdominal- und Beckenraum ausgelöst werden. In den grundlegenden Eigenschaften unterscheiden sich diese viszeralen Nozizeptoren nicht von somatischen Nozizeptoren. Die meisten sind polymodal (s. u.) und werden sowohl durch mechanische Reize (Dehnung, Kontraktion) als auch durch Entzündungsmediatoren, lokale Ischämie und Gewebsazidose erregt. Ebenfalls bekannt ist eine entzündungsbedingte Steigerung der Empfindlichkeit (Sensibilisierung; s. u.). Allerdings ist die Innervationsdichte der Eingeweide signifikant niedriger als in der Haut und in den tiefen somatischen Geweben.

3

Klinik Gallenkolik

Bei der Gallenkolik werden viszerale Nozizeptoren erregt. Die genauen Mechanismen der mechanischen Signaltransduktion an der nozizeptiven Membran sind nicht bekannt. Es ist wahrscheinlich, dass die normalerweise nicht erregten (stummen) Nozizeptoren in der Wand der Gallenblase zuerst durch eine Entzündung sensibilisiert werden. Mechanische oder chemische Reize können diese Nozizeptoren dann erregen; es kommt zu heftigen Schmerzzuständen durch die Kontraktion der Gallenblase.

Erregung von Nozizeptoren

Die Ursachen für die Erregung von Nozizeptoren und die mögliche Entstehung der Schmerzempfindung sind vielfältig. Insbesondere ist zu unterscheiden, ob ein Reiz nur schmerzhaft ist oder ob er Zellen im Gewebe geschädigt hat. Zur Trennung dieser beiden Situationen werden die Begriffe nozizeptiver Schmerz und Entzündungsschmerz verwendet. Diese 2 Arten von Erregungsmechanismen können einzeln, in Kombination oder auch zeitlich versetzt auftreten.

Nozizeptiver Schmerz Starke mechanische Reize, Hitze oder große Kälte erregen Nozizeptoren, bevor das Gewebe geschädigt wird. Derartige potenziell schädigende Reize nennt man Noxen, und die dadurch ausgelöste Schmerzempfindung wird als nozizeptiver Schmerz bezeichnet. Der nozizeptive Schmerz dient als Warnung, um eine Zellschädigung zu verhindern (➤ Abb. 3.18).

Entzündungsschmerz Der Begriff Entzündungsschmerz wird verwendet, um die Schmerzempfindung nach einer Zellschädigung oder während der Entzündung des Gewebes zu charakterisieren. Dabei werden Nozizeptoren durch verschiedenartige chemische Mediatoren erregt, die von verletzten Zellen bzw. von Entzündungszellen freigesetzt werden. Im entzündeten Gewebe findet man erhöhte Konzentrationen von Kaliumionen, Protonen, Zytokinen, Purinen, Serotonin, Bradykinin, Prostaglandinen u. Ä. (➤ Abb. 3.18).

MERKE

Nozizeptoren reagieren auf Reize, die zu einer Zellschädigung führen können, und auf Substanzen, die bei einer örtlichen Entzündung in den Extrazellulärraum gelangen.

Mikroneurographie

Mit dieser elektrophysiologischen Technik werden die Reize, die zur **Erregung von Nozizeptoren** führen, genauer untersucht. Da die peripheren Terminalen einer nozizeptiven Afferenz elektrophysiologisch nicht ableitbar sind, wird bei der Mikroneurographie die Aktionspotenzialaktivität von einzelnen Axonen innerhalb eines peripheren Nervs registriert (➤ Kap. 2.3.2; ➤ Abb. 2.20). Damit können funktionelle Eigenschaften von Nozizeptoren untersucht werden – insbesondere kann die Aktionspotenzialaktivität in einzelnen Nervenfasern mit der subjektiven Empfindung von Schmerz korreliert werden. Anhand von Stimuli im rezeptiven Feld unterscheidet man Nozizeptoren, die durch mechanische Reizen oder Hitze erregt werden, Nozizeptoren, die auf mechanische Reize oder Hitze keine Antwort zeigen (stumme Nozizeptoren), und Nozizeptoren, die außer auf mechanische Reize und Hitze auch auf viele chemische Substanzen reagieren. Der letzte Typ ist am häufigsten und wird als polymodal charakterisiert.

Eine weitere wichtige Beobachtung aus mikroneurographischen Messungen ist die Feststellung, dass ein einzelnes Aktionspotenzial in einer einzelnen nozizeptiven Afferenz nicht zur **Empfindung Schmerz** führt. Erst kontinuierliche Aktionspotenzialfrequenzen von 1–2 Hz werden als schmerzhaft empfunden.

Transduktion an Nozizeptoren

Thermische, mechanische und chemische Reize werden an Nozizeptoren in biologische Elektrizität transduziert. Dazu sind in der Membran dieser Nervenzellen viele unterschiedliche Proteine enthalten, die als Rezeptoren für die Reizaufnahme dienen. Die Aktivierung dieser Rezeptoren führt dabei entweder direkt zu einer Änderung der Membranleitfähigkeit (ionotrope Wirkung) oder über die Aktivierung von intrazellulären Signalwegen zu einer Änderung der Erregungsschwelle (metabotrope Wirkung über G-Protein-gekoppelte Rezeptoren).

Ionotrope Wirkung Beispiele für ionotrope Rezeptorproteine, deren Öffnung die Kationenleitfähigkeit (für K^+, Na^+, Ca^{2+}) unspezifisch erhöht und damit eine Membrandepolarisation an Nozizeptoren bewirkt, sind TRPV1, P2X und 5-HT_3 (➤ Abb. 3.19a):

- Der Vanilloidrezeptor Typ 1 (TRPV1) aus der Familie der „transient-receptor-potential"-Kanäle wird durch noxische Hitze, Azidose, Capsaicin und wahrscheinlich auch durch endogene Lipidmediatoren erregt. Capsaicin ist der scharfe Inhaltsstoff von Paprikaschoten und erzeugt auf der Haut und den Schleimhäuten eine als brennend und/oder stechend charakterisierbare Empfindung.
- P2X-Rezeptoren werden durch einen Anstieg der extrazellulären ATP-Konzentration geöffnet. Dies kann Folge einer Zellschädigung sein, da die ATP-Konzentration im Intrazellulärraum sehr hoch ist.
- Der 5-HT_3 genannte Rezeptor ist ein Kationenkanal mit einer Bindungsstelle für Serotonin. Serotonin ist eine wichti-

ge Komponente des entzündlichen chemischen Milieus und wird auch aus aktivierten Thrombozyten freigesetzt.

Die Transduktion mechanischer Reize an Nozizeptoren ist noch weitgehend unklar; man vermutet jedoch, dass mechanosensitive Rezeptorproteine eine ionotrope Wirkung haben.

Metabotrope Wirkung Beispiele für Substanzen mit metabotroper Wirkung sind Bradykinin und Prostaglandine (➔ Abb. 3.19b):

- Das Nonapeptid Bradykinin entsteht durch proteolytische Spaltung aus dem Plasmaglobulin Kininogen und ist in entzündlichen Exsudaten zu finden. Die Aktivierung der an G-Proteine gekoppelten Rezeptoren für Bradykinin führt zur intrazellulären Bildung von Diacylglycerol (DAG) und Inositoltriphosphat (IP_3). Über die nachfolgenden Effektoren, insbesondere der Proteinkinase C, kommt es zur Phosphorylierung des TRPV1 und zu einer Abnahme der Temperaturschwelle für den Hitzeschmerz, die so weit gehen kann, dass die Körpertemperatur zum Schmerzreiz wird.
- Prostaglandine sind ebenfalls Bestandteile von entzündetem Gewebe. Sie werden durch das Enzym Cyclooxygenase aus der ubiquitären Arachidonsäure gebildet. Prostaglandine aktivieren über einen Anstieg der cAMP-Konzentration die Proteinkinase A. Der nächste Schritt in der Signaltransduktion ist dann die Phosphorylierung von TRPV1 und zusätzlich von spezifischen, in der Membran von Nozizeptoren vorhandenen, spannungsabhängigen Natriumkanälen (Na_v). Der zweite Effekt erleichtert die Auslösung von Aktionspotenzialen durch Veränderung der Membranpotenzialschwelle.

Nozizeptorplastizität Die Empfindlichkeit von Nozizeptoren ist nicht konstant. Die Wirkungen von Bradykinin und von Prostaglandinen zeigen, dass Nozizeptoren unter bestimmten Bedingungen empfindlicher reagieren können (periphere Sensibilisierung). Dadurch entsteht eine **Hyperalgesie,** also eine erhöhte Empfindlichkeit für noxische Reize durch Senkung der Schwelle. Dabei löst dann z. B. eine Temperatur, die sonst nur als heiß empfunden wurde, bereits Schmerzen aus. **Allodynie** bezeichnet einen Zustand, bei dem Schmerzen durch normalerweise nicht schmerzhafte taktile Reizung ausgelöst werden. Daran sind insbesondere Veränderungen von nozizeptiven Synapsen im ZNS, d. h. eine zentrale Sensibilisierung, verantwortlich (➔ Kap. 3.2.3).

MERKE

Hyperalgesie = verstärkte Schmerzempfindlichkeit auf noxische Reize; Allodynie = Schmerzhaftigkeit nichtnoxischer Reize; periphere Sensibilisierung = Steigerung der Empfindlichkeit von Nozizeptoren.

Klinik Sonnenbrand, Zahnschmerzen

Beim Sonnenbrand führen normalerweise schmerzlose mechanische und thermische Reize in den betroffenen Hautstellen zu schmerzhaften Empfindungen (Allodynie). Die Beteiligung von Prostaglandinen kann dabei aus der therapeutischen Wirksamkeit von Hemmstoffen der Cyclooxygenase abgeleitet werden. Entzündliche Veränderungen in der Zahnpulpa führen dort zur Sensibilisierung von Nozizeptoren. Durch die Senkung der Reizschwelle können vorher unterschwellige Reize, wie z. B. Kälte, nun lang anhaltende Schmerzen auslösen (Hyperalgesie).

Nozizeptor: Afferenz und Efferenz

Rötung und Schwellung sind häufige Begleiterscheinungen einer schmerzhaften Reizung. Beide Symptome weisen auf Veränderungen der Gewebedurchblutung hin und können durch eine besondere Eigenschaft von Nozizeptoren erklärt werden: Aus den depolarisierten Membranabschnitten werden die vasoaktiven Peptide Substanz P und CGRP (Calcitonin Gene-related Peptide) freigesetzt. Diese Peptide steigern die Durchlässigkeit des Gefäßendothels (Plasmaextravasation – Schwellung) bzw. führen zur Erschlaffung von glatter Gefäßmuskulatur (Vasodilatation – Rötung). Diesen örtlich begrenzten Vorgang nennt man **neurogene Entzündung** (➔ Abb. 3.18); er wird ergänzt durch die Gefäßwirkungen anderer Entzündungsmediatoren.

Klinik Entzündungsschmerz, Arthritis

Neurogene Mechanismen sind an den Symptomen von chronischen Entzündungen beteiligt. Arthritis bezeichnet die Entzündung in einem Gelenk und führt zu Schmerzen, Rötung und Schwellung. Es wird angenommen, dass geschädigte Zellen und Immunzellen der Gelenkkapsel durch Freisetzung verschiedener Substanzen (z. B. H^+, Serotonin, Bradykinin, Prostaglandine und Zytokine) eine Sensibilisierung von Nozizeptoren verursachen. Als Folge davon führt die Freisetzung von Substanz P und CGRP aus den nozizeptiven Nervenendigungen zur Schwellung und Rötung des betroffenen Gelenks. Der Tumornekrosefaktor (TNF) ist ein wichtiges Zytokin, d. h. regulatorisches Protein im Zusammenhang von Immunsystem und Entzündung. Hemmstoffe des TNF reduzieren die Entzündung und den Schmerz bei Arthritis.

Migräne

Auch an der Pathogenese der Migräne scheint die neurogene Entzündung beteiligt zu sein. Im Anfall findet man bei Patienten erhöhte Blutkonzentrationen von CGRP. Dieser Befund weist darauf hin, dass eine CGRP-vermittelte neurogene Vasodilatation für die Schmerzentstehung wichtig sein könnte. Möglicherweise führt die Freisetzung von CGRP aber zusätzlich auch zu einer Aktivierung und Sensibilisierung von Nozizeptoren in der Gefäßwand. Triptane sind die wirksamsten Medikamente zur Behandlung akuter Migräneanfälle. Diese Substanzen sind Agonisten an spezifischen Serotoninrezeptoren und hemmen die Freisetzung von vasoaktiven Neuropeptiden aus Nervenendigungen bzw. verursachen auch direkt eine Kontraktion von Blutgefäßen.

Konduktion von nozizeptiver Information

Noxische Reize oder Entzündungsmediatoren führen zu einer Membranpotenzialänderung der Nozizeptoren (Transduktion). Bei überschwelliger Depolarisation wird das Rezeptor- bzw. Sensorpotenzial der Nozizeptoren in eine Serie von Aktionspotenzialen umgewandelt (Transformation). Diese Aktionspotenziale dienen der Weiterleitung (Konduktion) der nozizeptiven Information entlang dem Axon zum ZNS. Dabei müssen in manchen Fällen Wegstrecken von mehr als 1 m zurückgelegt werden. Oberflächen- und Tiefenschmerz werden entlang von somatischen afferenten Nervenfasern weitergeleitet; für den Schmerz aus Eingeweiden gibt es spezifische viszerale afferente Nervenfasern.

Somatische Afferenzen Die Axone der Nozizeptoren in Haut, Gelenken und Muskulatur haben nur relativ geringe Durchmesser (0,2–6 µm), sind entweder gar nicht myelinisiert oder nur mit einer dünnen Myelinschicht umgeben. Sie leiten Aktionspotenziale mit Geschwindigkeiten von weniger als 1 bis max. 20 m/s. In der Klassifikation (➤ Tab. 2.3, ➤ Tab. 2.4) gehören diese Nervenfasern zu den langsam leitenden Axonen der Gruppen C und Aδ (nach Erlanger und Gasser) bzw. IV und III (nach Lloyd und Hunt). Sensorische Untersuchungen mit noxischen Reizen zeigen, dass Aktionspotenziale in den dünn myelinisierten Fasern (Aδ, III) zur Empfindung eines ersten, **hellen Schmerzes** führen, Aktionspotenziale in C- bzw. Gruppe-IV-Fasern dagegen einen langsamer einsetzenden, **dumpfen Schmerz** auslösen. Die Zellkörper von somatischen nozizeptiven Afferenzen befinden sich in den Spinalganglien und im Ganglion trigeminale.

MERKE

Dünn myelinisierte Axone haben eine Nervenleitungsgeschwindigkeit von bis zu 20 m/s und können die Empfindung eines „hellen" Schmerzes auslösen. Nicht myelinisierte Axone leiten Aktionspotenziale mit ca. 1 m/s und können zu „dumpfen" Schmerzen führen.
013 Text: Messung der Nervenleitungsgeschwindigkeit

Viszerale Afferenzen Die Axone der viszeralen Afferenzen gehören, wie die somatischen Afferenzen, zu den Gruppen der dünn myelinisierten bzw. nicht myelinisierten Nervenfasern (Aδ oder III bzw. C oder IV). Sie folgen entweder den Nervengeflechten des sympathischen Nervensystems und erreichen das Rückenmark über die spinalen Hinterwurzeln (spinoviszerale Afferenzen; ➤ Abb. 18.3) oder schließen sich dem N. vagus an (vagale viszerale Afferenzen) und erreichen den Hirnstamm. Der Anteil von spinoviszeralen Afferenzen in den Spinalganglien wird auf 2–5% geschätzt. Innerhalb der vagalen Afferenzen haben Fasern von Trachea und proximalem Ösophagus eine nozizeptive Funktion und tragen zu Empfindungen wie Sodbrennen bei.

Projizierter Schmerz Aktionspotenziale können in peripheren Nerven auch entlang dem Nervenstamm entstehen **(ektope Erregung).** Beispiele dafür sind der Schlag mit dem Ellenbogen auf die Tischkante (Erregung des N. ulnaris) bzw. der mechanische Druck eines Bandscheibenvorfalls auf die spinale Hinterwurzel (➤ Abb. 3.20). Das ZNS kann aber den Ursprungsort einer Erregung in einer afferenten Nervenfaser nicht erkennen, da der Informationsgehalt des Aktionspotenzials nur die Erregung, aber nicht den Ort der Entstehung enthält. Als Folge projiziert das Nervensystem die Erregung immer auf die peripheren Nervenendigungen.

Neuropathischer Schmerz Weil nozizeptive Afferenzen relativ lang sein können, sind sie anfällig für krankhafte Schädigungen verschiedener Art. Sind davon die Axone innerhalb des Nervs betroffen, kann dies zu schmerzhaften Empfindungen führen (neuropathischer Schmerz). Dabei entstehen Aktionspotenziale entlang dem Nervenstamm oder in den Zellkörpern, die in den Spinalganglien liegen. Für die Pathophysiologie neuropathischer Schmerzen werden biochemische und morphologische Veränderungen diskutiert. Dazu gehören Veränderungen in der Synthese und dem Transport von Ionenkanälen für die Aktionspotenzialbildung (z. B. von spannungsabhängigen Natrium- und/oder Kaliumkanälen) und von Rezeptorproteinen, die normalerweise nur eine Funktion bei der Reiztransduktion in den peripheren Nozizeptoren haben. Zu den morphologischen Ursachen gehören:

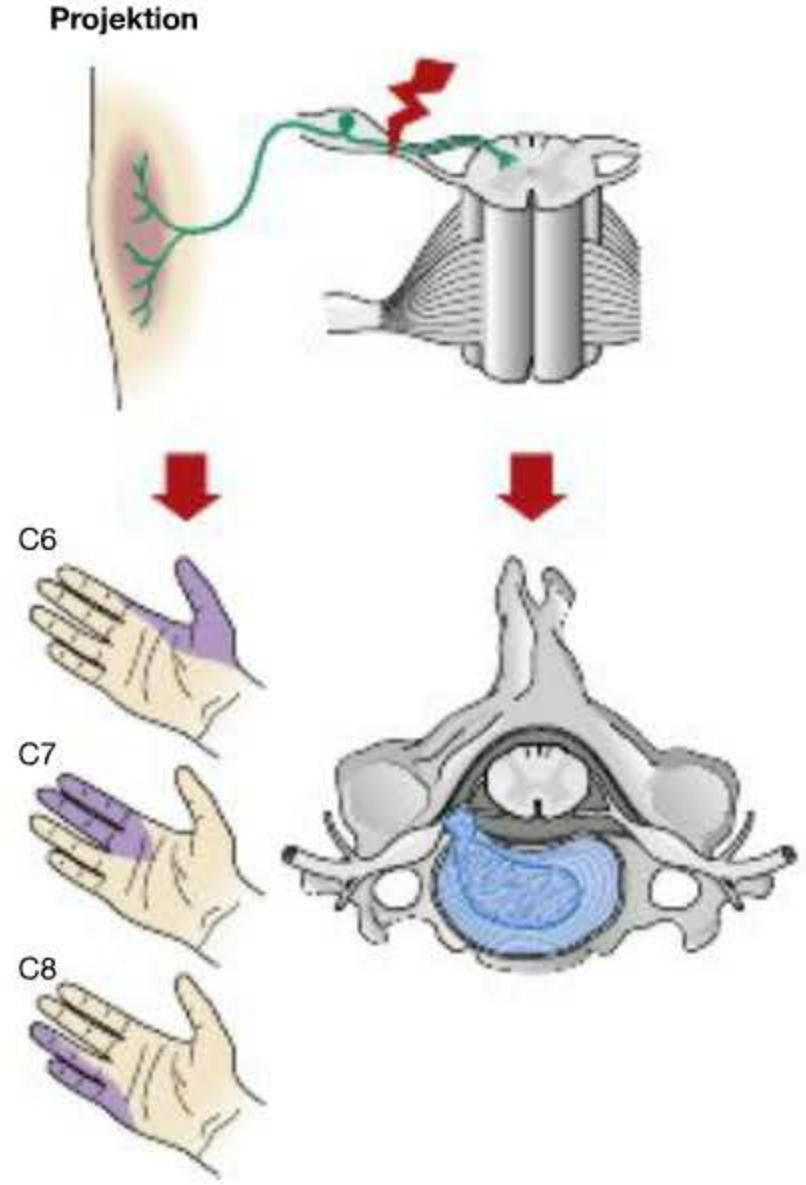


Abb. 3.20 Projizierter Schmerz. Aktionspotenziale, die entlang dem Axon in einer afferenten Nervenfaser entstehen, werden vom ZNS immer auf die periphere Endigung projiziert. Als Beispiel ist ein Bandscheibenvorfall der Halswirbelsäule dargestellt. Die Erregung der spinalen Hinterwurzeln führt zu Schmerzen in den Hautarealen mit den peripheren Nervenendigungen (Darstellung für die zervikalen Segmente C6–C8) [3.11].

- Atrophie und Degeneration von Axonen,
- kollaterales Sprossen von zentralen und peripheren Axonterminalen,
- ephaptische (d. h. nicht synaptische) Erregung von nozizeptiven Afferenzen durch sympathische Efferenzen.

MERKE

Bei Schädigungen oder Erkrankungen eines peripheren Nervs entstehen Aktionspotenziale entlang den Axonen. Diese ektope Erregungsbildung wird vom ZNS immer als Erregung der peripheren Endigungen gedeutet und erklärt das Phänomen des projizierten Schmerzes.

Klinik **Neuropathische Schmerzen**

Häufige Ursachen für neuropathische Schmerzen sind metabolische Störungen (z. B. Diabetes mellitus), Virusinfektionen (z. B. Herpes-zoster-Infektion) und Nervenverletzungen (z. B. nach einer Amputation).

Diabetische Neuropathie

Schmerzhafte Missempfindungen sind eines der vielfältigen klinischen Symptome der diabetischen Neuropathie. Trotz intensiver Forschung nach möglichen vaskulären und/oder metabolischen Ursachen ist die Pathogenese dieser Schmerzen weitgehend unbekannt. In der Therapie ist die Normalisierung des Blutzuckerspiegels das wichtigste Ziel. Die diabetische Stoffwechsellage kann auch zu Beeinträchtigungen der Erregungsfortleitung in spinoviszeralen Afferenzen z. B. vom Herzen führen (autonome Neuropathie). Als eine der Folgen empfinden die betroffenen Patienten trotz einer Myokardischämie keinen Schmerz. Damit fehlt die natürliche Warnung für eine rechtzeitige Therapie.

Zoster-Neuralgie

Nach dem Abklingen einer Zoster-Erkrankung (Gürtelrose) persistieren Viren in den Spinal- und Trigeminusganglien und können ektope Erregungsbildung und Sensibilisierung der afferenten nozizeptiven Nervenfasern mit Allodynie und Hyperalgesie als Folge auslösen.

Nervenverletzung

Die Durchtrennung eines peripheren Nervs ist unvermeidlich bei Amputationen. Bei Schmerzen nach einer Amputation unterscheidet man zwischen dem Stumpfschmerz und dem sog. Phantomschmerz. Zum Stumpfschmerz führen Aktionspotenziale, die am Ort der Schädigung in den aussprossenden nozizeptiven Afferenzen ausgelöst werden (z. B. durch Entzündung, Ischämie und mechanische Reize). Davon zu trennen ist der Phantomschmerz, ein in die amputierte Extremität projizierter Schmerz durch neuropathische Veränderungen in allen Anteilen des nozizeptiven Systems (von der primären Afferenz bis zum Kortex; ➤ Kap. 3.2.3).

3.2.2 Spinale Organisation der Nozizeption

Das Hinterhorn des Rückenmarks hat eine besondere Bedeutung für die Nozizeption. Hier erhalten die Ursprungsneurone von aufsteigenden nozizeptiven Bahnsystemen Informationen sowohl aus dem peripheren als auch aus dem zentralen Nervensystem. An den synaptischen Kontaktstellen kann die Weiterleitung der nozizeptiven Information verstärkt oder abgeschwächt werden.

Anatomie des spinalen Hinterhorns

Umschaltung der nozizeptiven Afferenzen Die graue Substanz im Hinterhorn des Rückenmarks wird von dorsal nach ventral in Schichten (Laminae) unterteilt; die am weitesten dorsal liegende Schicht ist die Lamina I. Insbesondere in den Laminae I (Lamina marginalis) und II (Substantia gelatinosa) enden nozizeptive Afferenzen (Aδ-, C-Fasern) an den Ursprungsnervenzellen (Projektionsneurone) der aufsteigenden nozizeptiven Bahnen. Hier befinden sich auch kleinere Interneurone mit synaptischen Kontakten zu afferenten Nervenfasern bzw. zu Axonterminalen der absteigenden Bahnsysteme. Projektionsneurone der Lamina V (mit Dendriten, die bis in die Lamina II reichen) haben synaptische Verbindungen mit Aδ-, C- und mechanosensitiven Aβ-Fasern. Sie reagieren auf noxische und nichtnoxische Reize und werden deshalb als Wide dynamic Range Cells (WDR) bezeichnet.

Übertragener Schmerz, Head-Zonen Somatische und viszerale Afferenzen erreichen über die Hinterwurzeln die Ursprungsneurone des Tractus spinothalamicus in den Laminae I und V des spinalen Hinterhorns (➤ Abb. 3.21a). Dabei konvergieren sie auf die gleichen Neurone, weil es keine Trennung von somatischen oder viszeralen Projektionsneuronen gibt. Aufgrund dieser anatomischen Verhältnisse kann die Großhirnrinde Aktivität von spinalen Projektionsneuronen nicht mehr eindeutig dem somatischen oder dem viszeralen Nervensystem zuordnen. Noxische Reize in den Eingeweiden werden dabei als Schmerz auf die Körperoberfläche übertragen. Die Hautzonen der Übertragung sind durch das gemeinsame Rückenmarksegment der somatischen und viszeralen Afferenz bestimmt. Diese Zonen werden **Head-Zonen** genannt und liegen in den meisten Fällen über den erkrankten Organen (➤ Abb. 3.21b).

MERKE

Die Konvergenz von somatischen und viszeralen Afferenzen führt zum Phänomen des „übertragenen" Schmerzes.

Klinik **Übertragener Schmerz bei Koronarinsuffizienz**

Spinoviszerale Afferenzen des Herzens werden durch die Ischämie des Herzmuskels bei reduzierter Durchblutung der Koronargefäße erregt und erreichen das Rückenmark auf der Höhe der oberen Thorakalsegmente. In den gleichen Segmenten enden auch die somatischen Afferenzen aus der linken Schulter/Armregion. Durch die Konvergenz an spinalen Neuronen ist damit die zum ZNS weitergeleitete Information ungenau, und die Erregung der kardialen Afferenzen wird als Schmerz auf die Schulter-Arm-Region übertragen.

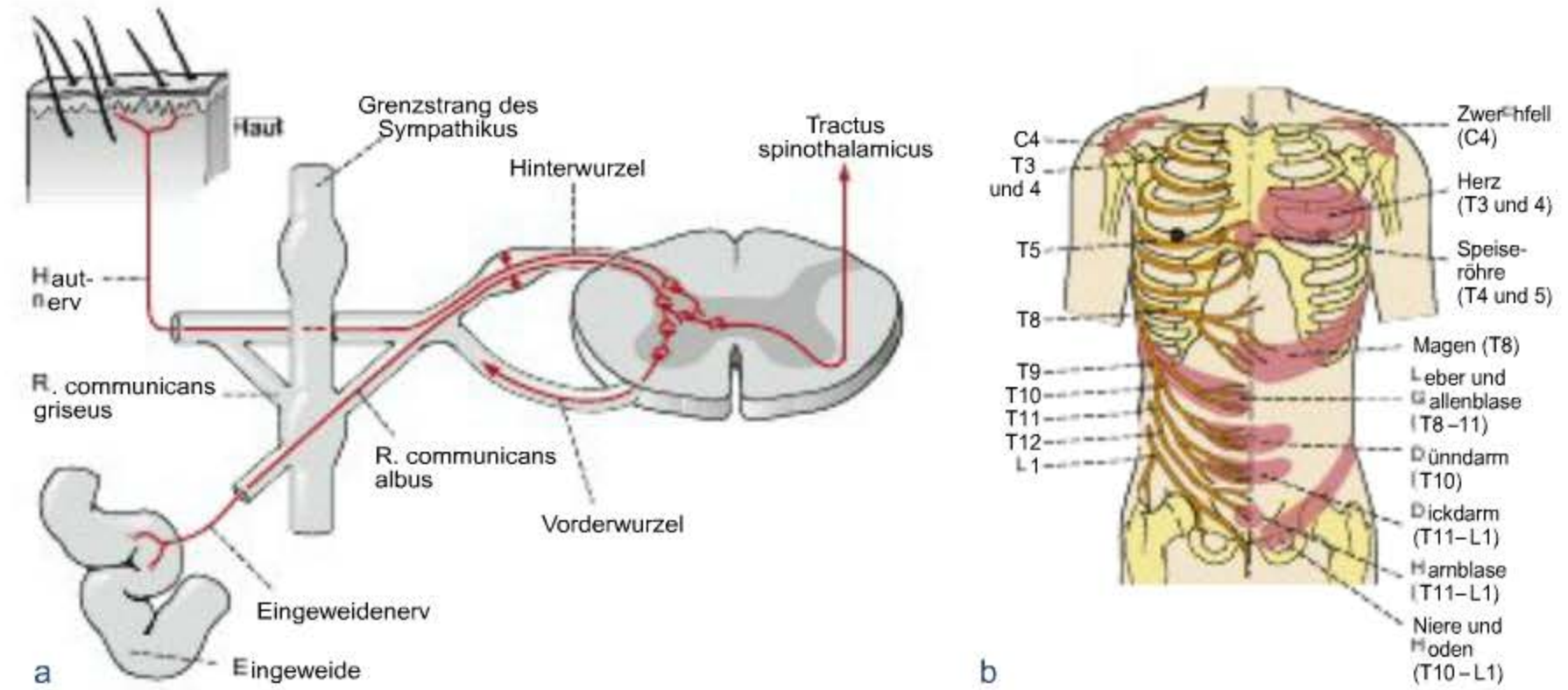


Abb. 3.21 Anatomische Grundlagen des übertragenen Schmerzes.
a Primär afferente Neurone aus der Haut und spinoviszerale Afferenzen aus den Eingeweiden konvergieren auf die gleichen Ursprungsneurone des Tractus spinothalamicus. Dies kann dazu führen, dass ein viszeraler Schmerz an korrespondierenden Hautarealen (Head-Zonen) empfunden wird.
b Hautareale (Head-Zonen), bei denen durch Erkrankungen von inneren Organen übertragene Schmerzen auftreten können. Diese Hautareale entsprechen einem oder mehreren Dermatomen (Hautsegmenten von Spinalnerven) [3.29].

Synapsen und Neurotransmitter

Mehrere Neurotransmitter und ihre Rezeptoren für die synaptische Erregung und Hemmung der spinalen nozizeptiven Neurone sind bekannt. Synapsen von nozizeptiven Neuronen zeigen neuronale Plastizität. Klinisch wichtig sind die Möglichkeit einer zentralen Sensibilisierung und die Entwicklung eines Schmerzgedächtnisses (➔ Abb. 3.22).

Erregung Aktionspotenziale in den Terminalen von primär afferenten nozizeptiven Nervenfasern setzen die Aminosäure Glutamat und häufig gemeinsam damit auch Substanz P und andere Neuropeptide frei.

Glutamat depolarisiert die postsynaptische Membran durch das Öffnen von unspezifischen Kationenkanälen. Zwei Hauptgruppen von derartigen ionotropen Glutamatrezeptoren werden unterschieden:

- AMPA- und Kainat-Rezeptoren, deren Aktivierung zu schnellen erregenden postsynaptischen Potenzialen führt,
- NMDA-Rezeptoren, die besonders gut für Ca^{2+} permeabel sind und eher spätere, lang anhaltende Depolarisationen verursachen.

Die Öffnung von NMDA-Rezeptorkanälen ist spannungsabhängig und wird durch Depolarisation der Membran erleichtert.

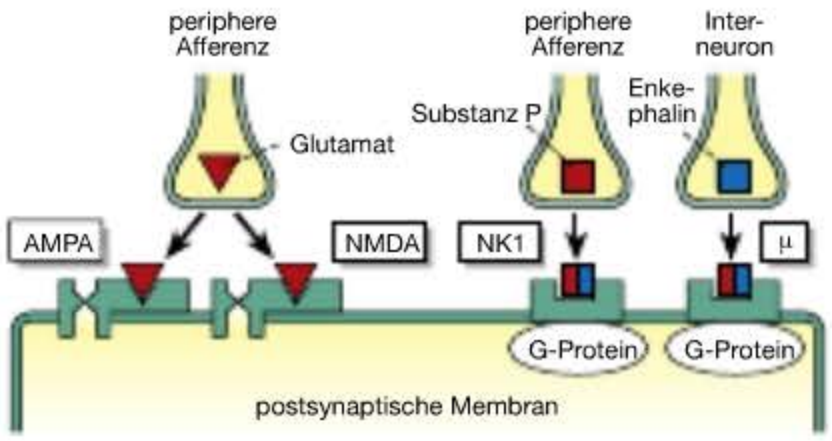
Das Peptid **Substanz P** besteht aus 11 Aminosäuren; sein Rezeptor, das Protein Neurokinin-1 (NK1), ist an ein G-Protein gekoppelt und verursacht mehrere indirekte (metabotrope) Effekte an spinalen Neuronen. Dazu gehören die Bildung von IP_3 und DAG sowie eine Membrandepolarisation durch Abnahme der Kaliumleitfähigkeit.

Hemmung An spinalen nozizeptiven Neuronen gibt es, wie an den anderen Nervenzellen des ZNS, Synapsen für präsynaptische und postsynaptische Inhibition. Von besonderer Bedeutung ist dabei die Hemmung durch körpereigene Opioidpeptide (z. B. Enkephaline, Endorphin und Dynorphin) an Opioidrezeptoren. Die Gruppe der **Opioidrezeptoren** besteht aus den molekularbiologisch und pharmakologisch unterscheidbaren Untergruppen μ, δ und κ. Eine Aktivierung von Opioidrezeptoren verursacht die Öffnung von Kaliumkanälen bzw. die Blockade von Calciumkanälen. Dies führt präsynaptisch zu einer Verminderung der Transmitterfreisetzung und postsynaptisch zu einer Membranhyperpolarisation.

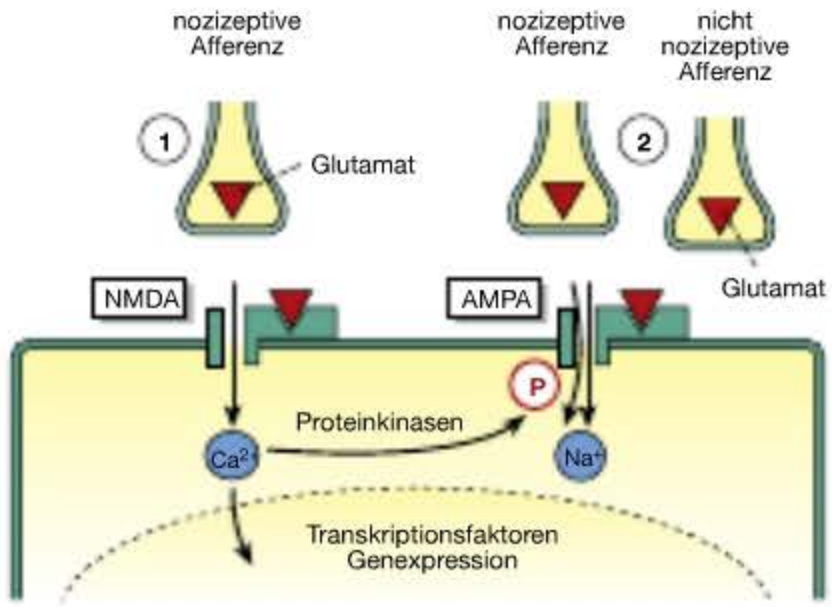
MERKE

Neurotransmitter der spinalen nozizeptiven Neurone:
- Glutamat: erregende Wirkung, ionotrope AMPA-, Kainat- und NMDA-Rezeptoren,
- Substanz P: erregende Wirkung, metabotroper Neurokinin-1-Rezeptor,
- körpereigene Opioidpeptide: hemmende Wirkung, metabotrope μ-, δ- und κ-Opioidrezeptoren.

Plastizität Die Effizienz synaptischer Übertragung ist variabel. Ein Beispiel dafür ist die Langzeitpotenzierung nach repetitiver Aktivierung von erregenden Synapsen im Hippocampus. Ähnliche Veränderungen findet man auch an nozizeptiven Synapsen im Hinterhorn des Rückenmarks. Auch hier verstärkt sich die synaptische Übertragung langfristig, wenn nozizeptive Afferenzen in kurzen zeitlichen Abständen wiederholt erregt werden. An dieser Potenzierung ist wahrscheinlich der Ca^{2+}-Einstrom durch den NMDA-Rezeptor entscheidend beteiligt. Glutamat führt nämlich nur dann zur Öffnung von NMDA-Rezeptoren, wenn die Membran depolarisiert ist (z. B.



a



b

Abb. 3.22 Neurotransmitter, Rezeptoren und Plastizität einer nozizeptiven Synapse des Rückenmarks.
a Synaptische Kontaktstellen einer primär afferenten Nervenzelle und eines spinalen Interneurons mit der Membran einer Ursprungsnervenzelle des Tractus spinothalamicus im Hinterhorn des Rückenmarks. Die erregend wirksame Aminosäure Glutamat bindet an AMPA- und NMDA-Rezeptoren; die Neuropeptide Substanz P (erregend wirksam) und Enkephalin (hemmend wirksam) aktivieren den NK1- bzw. den μ-Rezeptor. Der μ-Rezeptor ist ein Subtyp aus der Gruppe der Opioidrezeptoren.
b Bei der Langzeitpotenzierung (zentralen Sensibilisierung) der synaptischen Erregung strömt zunächst Ca^{2+} durch den NMDA-Rezeptor (1). Dies ist nur möglich, wenn an einer depolarisierten Membran Glutamat an den Rezeptor bindet. Der Ca^{2+}-Einstrom führt durch Aktivierung von Proteinkinasen zur Phosphorylierung des AMPA-Rezeptors und zu einer erhöhten Öffnungswahrscheinlichkeit. Dies bedeutet, dass synaptisch freigesetztes Glutamat nach der Potenzierung eine gesteigerte postsynaptische Erregung verursacht (2). Weiterhin führt der Ca^{2+}-Einstrom zur Aktivierung von Transkriptionsfaktoren und zu Veränderungen der Genexpression [3.12]. Die zentrale Sensibilisierung kann auch zu einer heterosynaptischen Potenzierung führen. Dabei wird ein vorher nur für nozizeptive Reize empfindliches Hinterhornneuron auch durch nichtnozizeptive Reize erregt [3.30].

durch anhaltende Aktivität in nozizeptiven Afferenzen). Erst unter diesen Bedingungen strömt Ca^{2+} ein, woraufhin die Aktivität von AMPA-Rezeptoren verstärkt und – längerfristig – Transkriptionsfaktoren aktiviert und die Genexpression geändert werden. Als Folge beobachtet man verstärkte räumliche und zeitliche Summation von synaptischer Erregung an spinalen nozizeptiven Nervenzellen. Diese synaptische Plastizität kann auch zu einer heterosynaptischen Potenzierung führen. Dabei wird dann ein vorher nur für nozizeptive Reize empfindliches Hinterhornneuron auch durch nicht nozizeptive Reize erregt (➤ Abb. 3.22). Ein Beispiel für diese **zentrale Sensibilisierung** ist das Phänomen der Allodynie. Dabei werden nozizeptive Neurone des ZNS durch nichtnoxische, d. h. normalerweise nicht schmerzhafte mechanische Reize aktiviert (vgl. Hyperalgesie, periphere Sensibilisierung, ➤ Kap. 3.2.1).

Es ist sehr wahrscheinlich, dass Veränderungen in der Effizienz der synaptischen Übertragung nicht nur im Rückenmark, sondern auch in anderen nozizeptiven Anteilen des ZNS (Thalamus, Kortex) auftreten. Zusammen könnten diese Veränderungen zu einem Schmerzgedächtnis und zur Entwicklung von **chronischen Schmerzen** beitragen. Als chronisch bezeichnet man Schmerzen, die länger als einen Monat anhalten. Bei chronischen Schmerzen ist die Schutz- und Warnfunktion weitgehend verloren gegangen, und psychologische Komponenten sind an der subjektiven Bewertung stark beteiligt.

Klinik Sekundäre Hyperalgesie
Ein klinisches Beispiel für zentrale Sensibilisierung ist das Phänomen der sekundären Hyperalgesie. Zu trennen ist dieser Zustand von der Sensibilisierung des peripheren Nozizeptors mit der örtlich begrenzten Abnahme der Erregungsschwelle. Unter bestimmten Umständen kann man nach einer peripheren Schädigung zeitlich verzögert beobachten, dass auch solche Hautareale eine Hyperalgesie und Allodynie zeigen, die außerhalb der Schädigung liegen. Dafür werden Verstärkungsmechanismen der synaptischen Übertragung und eine strukturelle Reorganisation im Hinterhorn des Rückenmarks, d. h. eine zentrale Sensibilisierung, verantwortlich gemacht. Ein Beispiel dafür ist der neuropathische Schmerz, der nach einer Zoster-Erkrankung auftreten kann. Die betroffenen Patienten beschreiben dabei Hyperalgesie und Allodynie in Hautarealen, die außerhalb der in der Akutphase der Erkrankung betroffenen Hautregion auftreten.

3.2.3 Zentrale Organisation von Nozizeption und Schmerz

Das subjektive Schmerzerlebnis hat viele Komponenten. Ein schmerzhafter Reiz:
- wird nach Ort, Reizstärke und Reizdauer beurteilt,
- führt auch zu einem emotionalen Erlebnis,
- zieht motorische und vegetative Reaktionen nach sich.

Für diese vielfältigen Anteile der Empfindung Schmerz wird die am Rückenmark angekommene nozizeptive Information über parallel aufsteigende Bahnen zu zahlreichen Strukturen des ZNS weitergeleitet und dort verarbeitet.

Aufsteigende Bahnen

Ausgehend vom Hinterhorn des Rückenmarks, kreuzen die Axone von nozizeptiven Projektionsneuronen zur Gegenseite und erreichen mit ihren zentralen Endigungen den Thalamus

(Tractus spinothalamicus lateralis), Kerngebiete des Mittelhirns (Tractus spinomesencephalicus) und die Formatio reticularis (Tractus spinoreticularis). Die Kreuzung dieser Bahnen im Rückenmark ist ein wichtiger anatomischer Unterschied zu aufsteigenden Bahnen der nicht nozizeptiven Mechanorezeptoren der Haut und führt zu spezifischen Änderungen der Schmerzempfindung bei Schädigungen bzw. Erkrankungen des Rückenmarks.

Klinik **Dissoziierte Empfindungsstörung, Syringomyelie**
Die Kreuzung von Fasern des Tractus spinothalamicus lateralis zur Gegenseite erklärt Empfindungsstörungen bei Verletzungen oder Erkrankungen des Rückenmarks. Bei einer halbseitigen Durchtrennung tritt eine dissoziierte Empfindungsstörung auf (Brown-Séquard-Syndrom). Dabei werden unterhalb des betroffenen Rückenmarksegments schmerzhafte Reize nur ipsilateral, aber nicht kontralateral zur Läsion wahrgenommen. Für Berührungsreize gilt das Gegenteil. Zum vollständigen Verlust des Schmerzempfindens kann die Syringomyelie, eine Krankheit mit Erweiterung des Zentralkanals im Rückenmark, führen. Dabei werden beidseitig die nozizeptiven Fasern bei der Kreuzung im Zentrum des Rückenmarks geschädigt.

Viele Fasern des Tractus spinothalamicus ziehen zum Nucleus ventroposterior lateralis des **Thalamus** (➔ Abb. 3.13). Nach synaptischer Umschaltung auf ein „drittes" Neuron erreichen die Axone aus diesem lateralen thalamischen System den primären und sekundären somatosensorischen **Kortex** (SI und SII, ➔ Abb. 3.15). Durch funktionelle Bildgebung beim Menschen sind aber noch weitere Gebiete der Großhirnrinde beobachtet worden, die bei schmerzhaften Reizen aktiviert werden. Dazu gehören der Inselkortex und anteriore Anteile des Gyrus cinguli. Diese Regionen erhalten nozizeptive Informationen aus den medialen Anteilen des Thalamus.

Schmerzverhalten, Schmerzempfindung

Mithilfe der verschiedenen aszendierenden spinalen Bahnsysteme und deren Zielneuronen reagiert das Nervensystem vielfältig auf nozizeptive Reize. Vereinfachend wird im Folgenden erörtert, welche Komponenten des Schmerzes unterschieden werden und wie diese neuroanatomisch organisiert sind. Dies betrifft motorisches Verhalten, vegetative Reaktionen, affektive (emotionale) Bewertung und sensorisch-diskriminative Wahrnehmung.

Motorisches Verhalten Eine als spinaler Reflex ablaufende motorische Reaktion ist der Flucht- oder Beugereflex. Nach ipsilateraler Erregung von Nozizeptoren einer Extremität führen polysynaptische Bahnen im Rückenmark zur ipsilateralen Aktivierung der Beuge- bzw. Hemmung der Streckermuskulatur. Auf der kontralateralen Seite beobachtet man, besonders bei starken Reizen, die umgekehrte Reaktion, d. h. eine reflektorische Streckung der Gelenke (gekreuzter Streckreflex). Der Beugereflex führt funktionell zur Entfernung einer schmerzhaft gereizten Extremität vom Ort der Reizung und wird deshalb auch als nozizeptiver Schutzreflex bezeichnet (➔ Kap. 4.5.4). Die motorische Komponente des Schmerzes findet man aber auch beim Tiefenschmerz und bei viszeralen Schmerzen. Diese Schmerzzustände führen zu lokalen Muskelverspannungen (z. B. Verspannungen der Rücken- oder Bauchmuskulatur).

Vegetative Reaktionen Nozizeptive Reize verursachen auch vegetative Reaktionen. Beteiligt sind dabei das kardiovaskuläre System (z. B. Beschleunigung der Herzfrequenz, Anstieg des arteriellen Blutdrucks), die Atmung (Zunahme der Atemfrequenz), der Magen-Darm-Trakt und die Pupillomotorik (Erweiterung des Pupillendurchmessers). Derartige Reaktionen werden u.a. während einer Operation beobachtet, um die ausreichende analgetische Wirkung einer Narkose zu beurteilen. Ein daran beteiligtes Bahnsystem ist der Tractus spinoreticularis. Ausgehend vom Hinterhorn des Rückenmarks, führt er über die Formatio reticularis zu kardiovaskulären und respiratorischen Neuronen des Hirnstamms. Auch der Hypothalamus wird durch nozizeptive Reize aktiviert. Diese Hirnstruktur wird über den Tractus spinomesencephalicus nach synaptischer Weiterleitung im Nucleus parabrachialis und über direkte spinohypothalamische Fasern erreicht. Ein Beispiel für die Beteiligung des Hypothalamus ist der Appetitverlust bei schweren Schmerzzuständen.

Affektive Bewertung Der Sinneseindruck Schmerz wird in der Regel nicht nur als schwach oder stark, sondern auch als unangenehm, ängstigend oder vernichtend, d. h. mit Gefühlseindrücken beschrieben. Für diese affektive (emotionale) Komponente der Schmerzempfindung sind eigene nozizeptive Bahnsysteme und Zielneurone verantwortlich. Einige der Nervenzellen aus den spinalen Laminae I und V erreichen verschiedene Areale des kontralateralen Mittelhirns über den Tractus spinomesencephalicus. Von besonderer Bedeutung sind dabei Axone mit Endigungen im Nucleus parabrachialis. Von dort verlaufen Bahnen zur Amygdala. Amygdala und Gyrus cinguli gehören zum limbischen System. Es kann angenommen werden, dass diese Nervenzellgruppen eine Funktion bei der affektiven Bewertung nozizeptiver Informationen haben. Klinisch bedeutsam ist in diesem Zusammenhang auch eine enge Beziehung zwischen depressiver Stimmungslage und chronischen Schmerzen.

Sensorisch-diskriminative Wahrnehmung Das Nervensystem ermöglicht auch die Wahrnehmung von Ort, Zeit und Intensität einer schmerzhaften Reizung. Daran beteiligt sind mehrere Anteile des Kortex. Die **Lokalisation** des noxischen Reizes wird am besten für die Haut, weniger genau für Gelenke oder Skelettmuskulatur und nur sehr ungenau für Eingeweide angegeben. Die neuroanatomische Grundlage dafür sind der Tractus spinothalamicus und die vom lateralen Thalamus ausgehenden Verbindungsbahnen zum somatosensorischen Kortex. Für die Wahrnehmung der **Reizstärke** scheinen aber auch andere Regionen der Großhirnrinde, wie z. B. der Gyrus cinguli, verantwortlich zu sein. Auch der Inselkortex wird bei Erregung von somatischen und viszeralen nozizeptiven Afferenzen aktiviert. Die genaue Funktion dieser Region ist aber noch nicht geklärt. Insgesamt gilt, dass es keine regional begrenzte

Schädigung des Kortex gibt, die zu einer Aufhebung der Schmerzempfindung führt.

Klinik Phantomschmerz

Nach einer Amputation können Phantomschmerzen bereits nach wenigen Tagen, aber auch erst nach Monaten auftreten. Mit dem Begriff Phantomschmerz wird ein in die amputierte Extremität projizierter Schmerz bezeichnet. Der Schmerzcharakter ist variabel von brennend bis einschießend. An der Pathogenese sind neuropathische Veränderungen in allen Anteilen des nozizeptiven Systems (von der primären Afferenz bis zum Kortex) beteiligt. Eine wichtige Komponente sind dabei Veränderungen in nozizeptiven Funktionen des Kortex. Diese Aussage wird aus Beobachtungen nach Amputation einer Hand abgeleitet. Bei diesen Untersuchungen wurden mit funktioneller MRT Kortexareale ausgemessen, die eine Aktivierung bei Bewegungen der Lippen zeigen. Bei amputierten Patienten ohne Phantomschmerz und gesunden Kontrollen sind diese Kortexareale auf beiden Gehirnhälften gleich groß. Dagegen fand man bei Patienten mit Phantomschmerz eine asymmetrische kortikale Repräsentation der Lippenregion und eine Ausweitung in das benachbarte Kortexareal der amputierten Hand. Eine derartige kortikale Umstrukturierung könnte deshalb auch an der Genese des Phantomschmerzes beteiligt sein.

Deszendierende Hemmung

Ein bemerkenswerter Aspekt des Schmerzes ist, dass die Intensität der Schmerzwahrnehmung oft nicht mit der noxischen Reizintensität korreliert (z. B. Fußballspieler mit gebrochenem Wadenbein im Pokalfinale). Für eine derartige, kurzfristig anhaltende Analgesie wird der Begriff **Stressanalgesie** verwendet. Daran beteiligt sind die Ausschüttung von körpereigenen Opioiden und die Existenz von absteigenden neuronalen Systemen mit hemmender Wirkung auf die aufsteigenden nozizeptiven Bahnen (➔ Abb. 3.23). Experimentell wurde beobachtet, dass die Aktivität der nozizeptiven Neurone im Rückenmark deutlich abnahm, wenn Regionen des Mittelhirns (zentrales Höhlengrau) und der Medulla oblongata (Raphekerne) elektrisch stimuliert wurden. Nervenzellen der Raphekerne haben Axone mit synaptischen Kontakten zu Projektionsneuronen, Interneuronen und zu den spinalen Terminalen der primären nozizeptiven Afferenzen im Hinterhorn des Rückenmarks.

3.2.4 Schmerztherapie

Die Therapie von akuten und chronischen Schmerzzuständen war schon immer eine wichtige ärztliche Aufgabe. Dabei werden vielfach Medikamente und Methoden eingesetzt, deren genauer Wirkungsmechanismus nicht bekannt ist oder war. Erst in den letzten Jahrzehnten gelang es, die neurobiologischen Grundlagen der Schmerztherapie besser zu verstehen.

Medikamentöse Schmerztherapie

Die neurophysiologisch unterscheidbaren Komponenten einer Schmerzempfindung sind die Transduktion, Transformation, Konduktion und Verarbeitung von nozizeptiver Information.

Medikamente mit schmerzlindernder Wirkung (Analgetika) beeinflussen diese Abläufe durch (➔ Abb. 3.24):

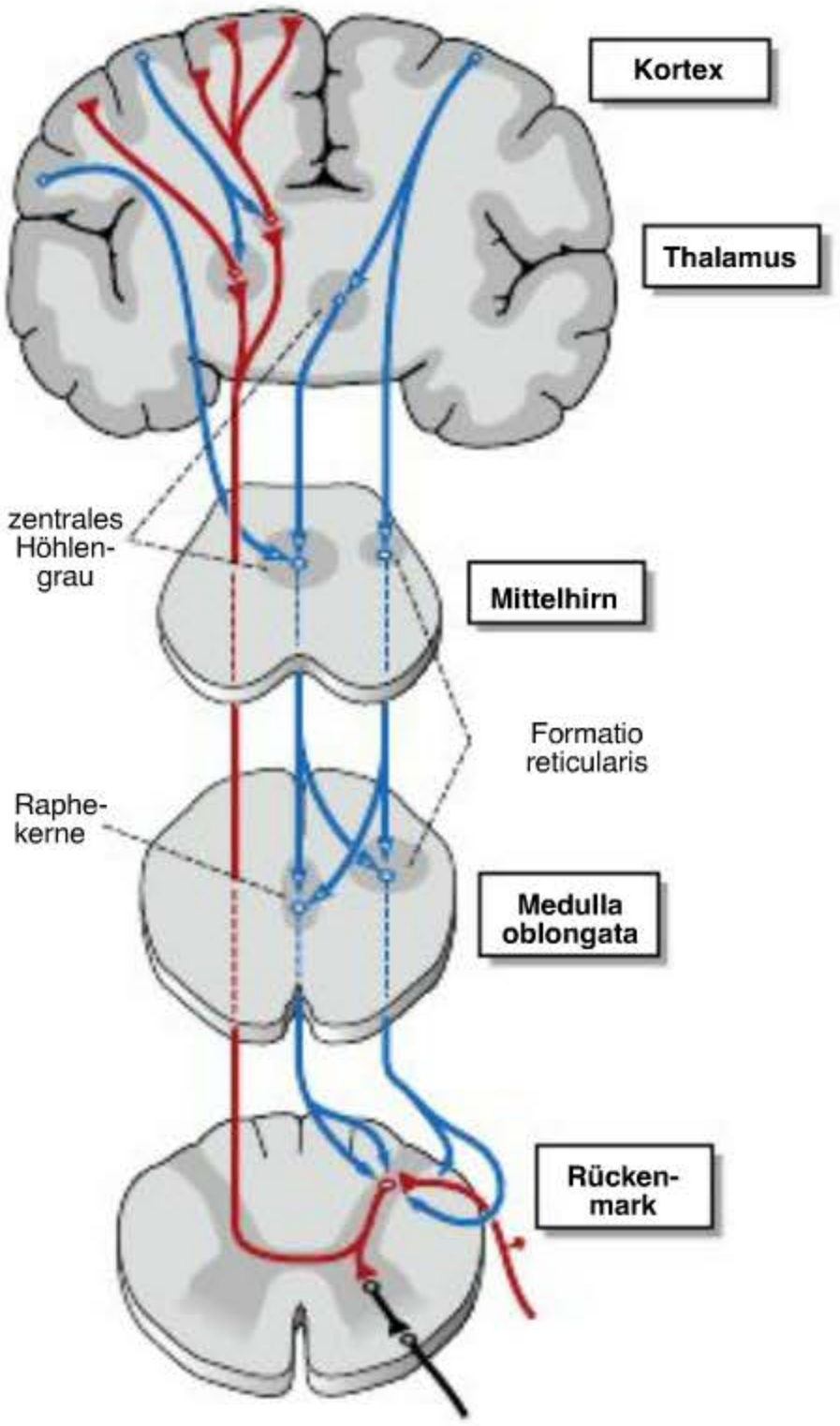
- Hemmung der Bildung von Noxen und Entzündungsmediatoren,
- Blockade der Aktionspotenzialfortleitung,
- prä- und postsynaptische Hemmung von nozizeptiven Neuronen des ZNS.

Nichtopioid-Analgetika Zu dieser Gruppe von Wirkstoffen gehören die Hemmstoffe der Prostaglandinsynthese. Prostaglandine sensibilisieren Nozizeptoren (➔ Abb. 3.19) und fördern Entzündungen. Die Biosynthese von Prostaglandinen geht von der Arachidonsäure aus und erfordert die Einführung von 4 Sauerstoffatomen durch die Cyclooxygenase (COX), eine Komponente der Prostaglandinsynthase. Hemmstoffe der Cyclooxygenase wirken entzündungshemmend und senken zusätzlich das Fieber, weshalb sie auch als antipyretische Analgetika bezeichnet werden. Substanzen aus dieser Wirkstoffgruppe sind Acetylsalicylsäure und Ibuprofen.

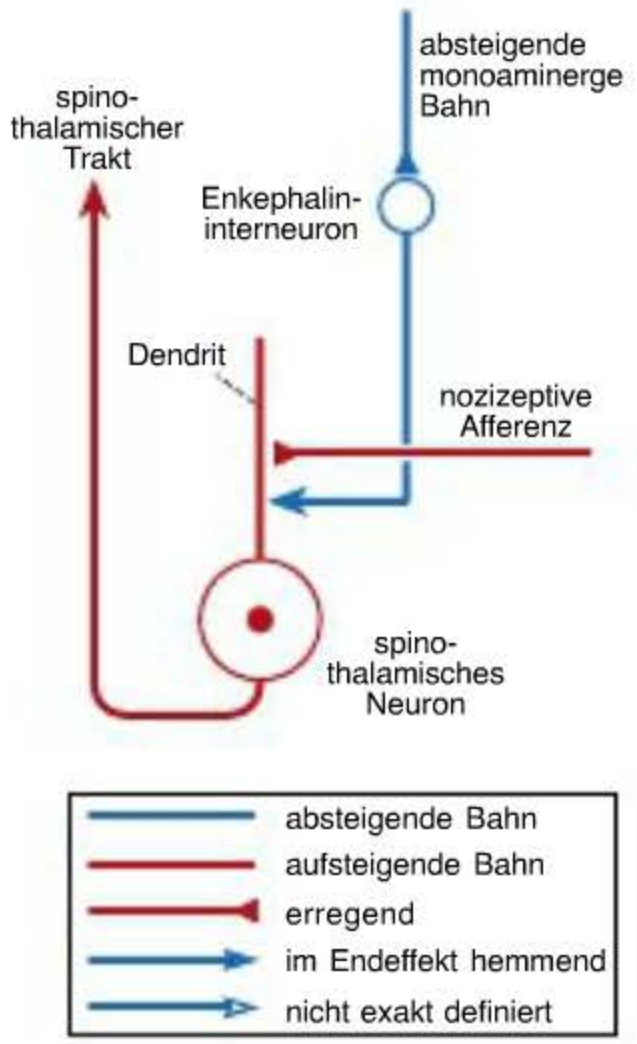
Opioid-Analgetika Zu dieser Gruppe von stark wirksamen Analgetika gehören Opiate (Alkaloide des Opiums) und Opioide (Agonisten an Opioidrezeptoren). Opiate (z. B. Morphin) wurden seit Jahrhunderten zur Schmerzbekämpfung verwendet, ohne dass ihr Wirkungsmechanismus bekannt war. Es ist nun bewiesen, dass Morphin an Opioidrezeptoren des Nervensystems bindet, die im Gehirn und im Rückenmark vorkommen und u.a. für die körpereigene Regulation der Schmerzempfindung verantwortlich sind. Körpereigene Peptidmoleküle mit morphinähnlicher Wirkung sind Enkephaline (Pentapeptide) und die längerkettigen Endorphine und Dynorphin. Die Aktivierung von Opioidrezeptoren hemmt spannungsabhängige Calcium- bzw. aktiviert Kaliumkanäle. Dadurch wird z. B. die präsynaptische Freisetzung von erregenden Neurotransmittern im Rückenmark gehemmt bzw. die Erregbarkeit der Neurone durch Hyperpolarisation der postsynaptischen Membran vermindert.

Ko-Analgetika Einige Medikamente ohne spezifische Wirkung auf nozizeptive Nervenzellen sind in der Therapie von Schmerzzuständen hilfreich. Dazu gehören Corticosteroide (stark wirksam gegen Entzündungen), Antikonvulsiva und Antidepressiva (bei neuropathischen Schmerzen).

Lokalanästhetika Eine weitere Möglichkeit der Schmerzunterdrückung sind Pharmaka mit Wirkung auf die nozizeptive Konduktion. Die Bildung und Fortleitung von Aktionspotenzialen in nozizeptiven Afferenzen unterscheiden sich nicht von denen in anderen Nervenfasern. Die Blockade von spannungsabhängigen Natriumkanälen durch geeignete Pharmaka kann deshalb, trotz Erregung von Nozizeptoren, die Weiterleitung der nozizeptiven Information zum ZNS verhindern. Da die Wirkung örtlich begrenzt ist, werden derartige Pharmaka Lokalanästhetika genannt. Sie können zur Oberflächen- oder In-



a



b

Abb. 3.23 Deszendierende Bahnsysteme mit hemmender Wirkung an einem Ursprungsneuron des Tractus spinothalamicus.
a Darstellung der Bahnen vom Kortex bis zum Rückenmark.
b Grundlagen der spinalen Hemmung: Absteigende monoaminerge Fasertrakte erregen durch Freisetzung von z. B. Serotonin ein spinales Interneuron. Die Erregung des Interneurons führt durch Freisetzung von körpereigenen Opioiden (z. B. Enkephalin) dazu, dass die Erregung einer nozizeptiven Afferenz gehemmt wird. Dabei sind prä- und postsynaptische Mechanismen beteiligt.

filtrationsanästhesie und zur peripheren oder spinalen Nervenblockade verwendet werden.

Klinik Narkose

Bei der Narkose soll das Bewusstsein ausgeschaltet, die Muskulatur entspannt und das Schmerzempfinden vollständig unterdrückt werden. Viele Inhalationsanästhetika sind zwar gut narkotisch, aber nur schwach analgetisch wirksam und können deshalb mit N_2O (Lachgas) kombiniert werden. N_2O ist analgetisch wirksam, führt jedoch in den üblichen Konzentrationen nicht zur Bewusstlosigkeit. Auch viele der Injektionsanästhetika sind nicht ausreichend analgetisch wirksam und müssen mit einem Opioid zur Ausschaltung der Schmerzempfindung kombiniert werden.

MERKE

Die Wirkprinzipien der medikamentösen Schmerztherapie sind:
- Die Bildung von Noxen und Entzündungsmediatoren wird gehemmt,
- die Fortleitung von Aktionspotenzialen wird unterdrückt,
- die Erregbarkeit von spinalen und supraspinalen nozizeptiven Nervenzellen wird gehemmt.

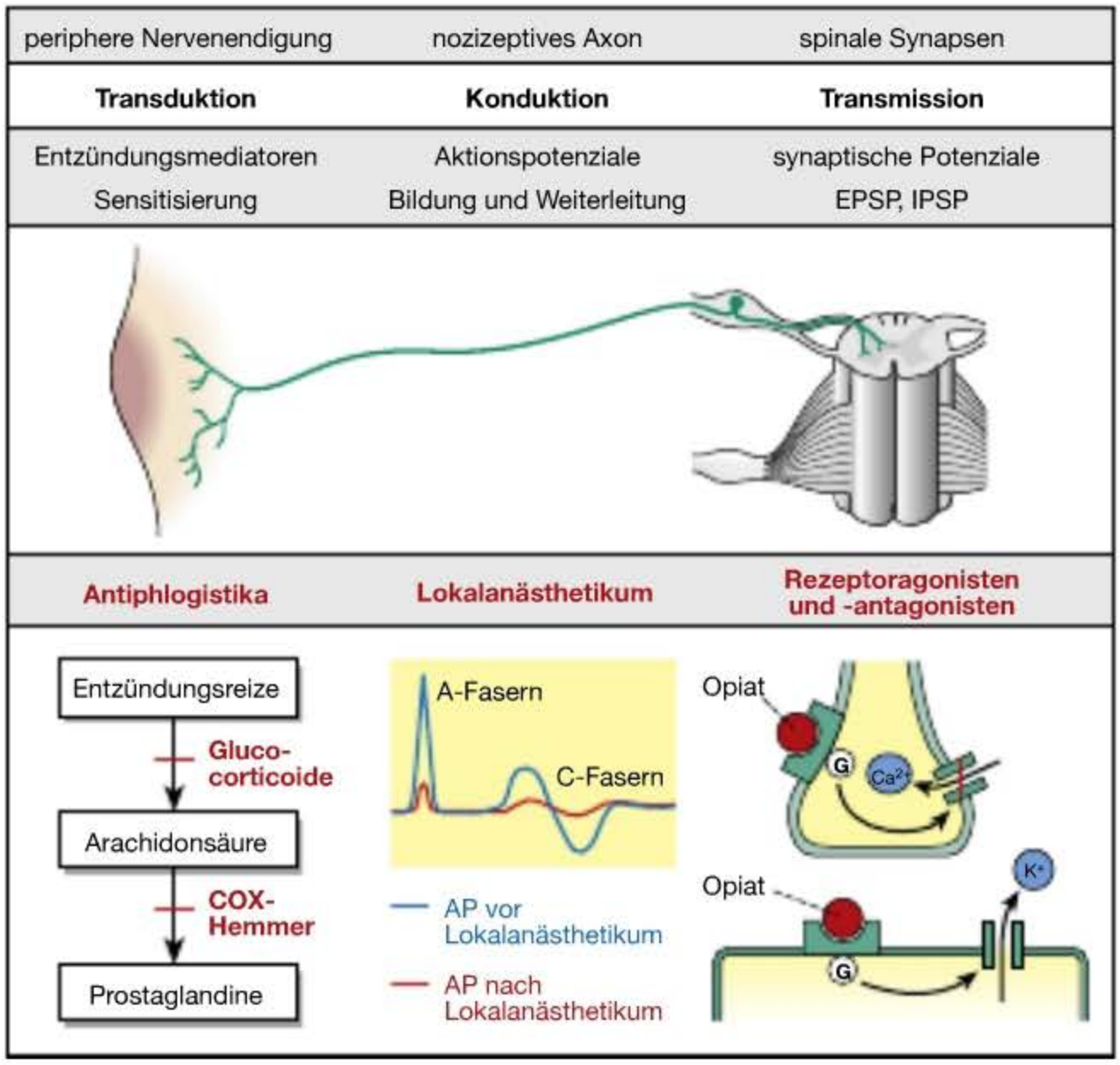


Abb. 3.24 Wirkungsmechanismen medikamentöser Schmerztherapie. An einer afferenten nozizeptiven Nervenzelle können analgetisch wirksame Substanzen von der peripheren Terminale bis zu den synaptischen Endigungen im Rückenmark angreifen. Die 3 Hauptwirkungen sind die Hemmung der Bildung von Noxen und Entzündungsmediatoren (links), die Unterdrückung der Fortleitung von Aktionspotenzialen (Mitte) und die Hemmung der Erregbarkeit von spinalen nozizeptiven Nervenzellen durch Blockade des präsynaptischen Calciumeinstroms bzw. durch Hyperpolarisation der postsynaptischen Membran nach Öffnung von Kaliumkanälen (rechts); EPSP = exzitatorisches postsynaptisches Potenzial, IPSP = inhibitorisches postsynaptisches Potenzial, G = G-Protein, AP = Aktionspotenzial.

Nichtmedikamentöse Schmerztherapie

Alternativ oder ergänzend zur medikamentösen Behandlung werden auch andere Behandlungsmethoden in der Schmerztherapie eingesetzt. Sie sollen Medikamente (mit ihren möglichen Nebenwirkungen) und Operationen vermeiden.

Ruhigstellung In vielen Fällen ist eine Ruhigstellung in der Schmerztherapie hilfreich. Dadurch wird die mechanische Aktivierung von sensibilisierten Nozizeptoren verhindert.

Gegenirritation Mit der Gegenirritation wird versucht, mit verschiedenartigen Reizen (Ohrläppchen kneifen o. Ä.) die Folgen von Aktivität in nozizeptiven Afferenzen zu überlagern oder abzuschwächen. Die anatomische Grundlage der Gegenirritation sind Kollateralen der aufsteigenden nozizeptiven Bahnen zu den verschiedenen Anteilen des deszendierenden Hemmsystems (➤ Kap. 3.2.3).

Akupunktur Die Anwendung der Akupunktur als schmerztherapeutisches Heilverfahren begründet sich empirisch aus einer ca. 2000 Jahre alten Beobachtung in der Humanmedizin. Bei der chinesischen Akupunktur werden 12–20 Akupunkturnadeln gesetzt und innerhalb von 15–30 Minuten mehrfach durch Drehen, Heben und Senken manuell stimuliert.

014 Text: Wirkweise der Akupunktur

TENS Die Freisetzung von körpereigenen Opioiden wird auch für die transkutane elektrische Nervenstimulation (TENS) angenommen. Bei dieser Methode werden periphere Nerven durch die Haut mit verschiedenen elektrischen Parametern stimuliert. Die Reizstärke liegt unterhalb der Schwelle von nozizeptiven Afferenzen.

Thermotherapie Bei der thermischen Behandlung von Schmerzen werden sowohl Wärme als auch Kälte eingesetzt. Oberflächliche **Wärme**anwendungen wirken bei Schmerzformen, an denen eine reduzierte Gewebedurchblutung beteiligt ist. Für die Erwärmung tiefer gelegener Gewebe und Organe können hochfrequente elektromagnetische Wellen mit hoher Stromstärke eingesetzt werden (Kurzwellentherapie). Nerven- und Muskelzellen werden durch diese Art der elektrischen Stimulation nicht erregt. **Kälte** wird bei Schmerzen verwendet, die mit einer Gefäßdilatation einhergehen. Kälte vermindert die Durchblutung und führt zu einer Reduktion des Stoffwechsels. Beide Effekte verlangsamen die lokale Entzündungsreaktion und verhindern die Erregung von für Hitze sensibilisierten Nozizeptoren.

Massage Mit verschiedenen Handgrifftechniken an zugänglichen Gewebeschichten wird versucht, die Schmerzen zu lindern. Ziel ist es, die Gewebedurchblutung zu verbessern und Muskelverspannungen aufzulösen.

MERKE

Bei der nichtmedikamentösen Schmerztherapie wird versucht, die körpereigenen Mechanismen der Schmerzunterdrückung zu aktivieren.

ZUSAMMENFASSUNG

Reizaufnahme und -weiterleitung

An den peripheren Endigungen (Nozizeptoren) von nozizeptiven Nervenzellen in der Haut, in der Muskulatur, in den Gelenken und in den inneren Organen verursachen potenziell schädigende Reize und Entzündungsmediatoren eine Änderung des Membranpotenzials. Dafür sind in der Membran der Nozizeptoren viele verschiedene Rezeptorproteine vorhanden, die den Sinnesreiz in biologische Elektrizität transduzieren. Die Stärke und Dauer der Membranpotenzialänderung werden in ein Aktionspotenzialmuster transformiert und über die Axone der primären nozizeptiven Afferenzen zum Rückenmark weitergeleitet (Konduktion).

Schmerzweiterleitung

Nach synaptischer Umschaltung auf Projektionsneurone (Transmission) wird die nozizeptive Information über aufsteigende Bahnen zum Hirnstamm und Thalamus weitergeleitet. Nach erneuter synaptischer Übertragung auf weiterführende Neurone werden mehrere Anteile der Großhirnrinde und des limbischen Systems erreicht. Diese Gehirnregionen verursachen die verschiedenen Komponenten des Schmerzerlebens (motorisch, vegetativ, affektiv, sensorisch-diskriminativ).

Organisation der Nozizeption

Im nozizeptiven System führen gleichartige Reize zu sehr unterschiedlichen Schmerzempfindungen. An der Verstärkung der Schmerzempfindung sind die Sensibilisierung von Nozizeptoren und die Potenzierung von synaptischer Übertragung im ZNS beteiligt. Zur Beschreibung dieser Zustände werden die Begriffe Hyperalgesie und Allodynie verwendet. Abgeschwächt wird das Schmerzempfinden durch Aktivierung des deszendierenden Hemmsystems in Hirnstamm und Rückenmark.

Schmerztherapie

Medikamente mit schmerzlindernder Wirkung (Analgetika) verändern die Transduktion, Transformation, Konduktion und/oder Transmission von nozizeptiver Information. Andere Verfahren in der Schmerztherapie versuchen, die körpereigenen Mechanismen der Schmerzunterdrückung zu aktivieren.

Fragen

1 Welche Funktion hat ein primär nozizeptives Neuron?
Denken Sie bei der Beantwortung an:
- Transduktion,
- Transformation und
- Konduktion von nozizeptiven Informationen.

2 Was versteht man unter Hyperalgesie und Allodynie?
Denken Sie bei der Beantwortung an die Mechanismen der Sensibilisierung im nozizeptiven System.

3 Welche Regionen des Gehirns sind an der subjektiven Schmerzempfindung beteiligt?
Denken Sie bei der Beantwortung an die verschiedenen Komponenten des Schmerzerlebens.

4 Diskutieren Sie die verschiedenen Formen der Schmerztherapie.
Beachten Sie bei der Beantwortung sowohl analgetisch wirksame Medikamente als auch nichtmedikamentöse Therapieverfahren.

015 IMPP-Fragen

3.3 Visuelles System

E. Zrenner, U. Eysel

Kasuistik

Schon Karins Urgroßvater konnte schlecht sehen. In der Familie ihrer Mutter waren es dann ihre Großmutter und deren zwei Schwestern, die Probleme mit dem Sehen hatten, während Karins Mutter aber nie über Schwierigkeiten geklagt hatte. Karins Augen waren dagegen offensichtlich wieder schlechter: Nachts hat sie schon immer schlecht gesehen und war oft geblendet. In letzter Zeit stolpert sie immer wieder über Blumenkübel, Treppenabsätze oder Ähnliches. Dabei hat sie gerade erst ihren 19. Geburtstag gefeiert. Karin beschließt, zum Augenarzt zu gehen.

Bei der Untersuchung sind Augenstellung und -beweglichkeit regelrecht, die Pupillenreflexe auf beiden Seiten unauffällig, und die Sehschärfe beträgt rechts 0,7 und links 0,8. Die vorderen Augenabschnitte sind in der Spaltlampenuntersuchung unauffällig, und erst bei der Gesichtsfelduntersuchung ergibt sich, dass dieses stark konzentrisch eingeengt ist. Am Augenhintergrund zeigen sich in der Peripherie zahlreiche dicht gepackte Hyperpigmentierungen, die bis an die großen Gefäßbögen heranreichen. Der Makula-Wallreflex ist verbreitert, und nur noch auf einer Insel im Bereich der Makula findet sich regelrechtes Pigmentepithel. Außerhalb dieser Insel ist eine deutliche Aderhautsklerose mit Untergang des Kapillarnetzes zu bemerken. Der Sehnerv ist scharf begrenzt, sehr blass und atrophisch. Die arteriellen Gefäße sind sehr eng. Es zeigt sich das typische Bild einer Netzhautdegeneration, die auch das Pigmentepithel erfasst hat (tapetoretinale Degeneration). Im Elektroretinogramm ist die b-Welle als Antwort auf schwache Blitzreize im Vergleich zur normalen Antwortkurve nicht mehr nachweisbar. Nur auf maximale Lichtreize lassen sich eine minimale a- und b-Welle ableiten. Die Dunkeladaptationskurve zeigt eine erhöhte Schwelle und verläuft als reine Zapfenfunktion ausschließlich innerhalb des Tagessehens. Nach 45 min ist die Schwelle immer noch um ca. 2,5 log-Einheiten erhöht.

Der Augenarzt eröffnet Karin, dass sie – wie sehr wahrscheinlich auch ihr Urgroßvater und ihre Großmutter – an einer erblichen Netzhautdegeneration leidet, genauer an einer autosomal dominanten Retinitis pigmentosa. Weil die Penetranz dieser Erkrankung variabel ist, seien die Symptome bei ihrer Mutter sehr milde, bei ihr selbst aber sehr stark ausgeprägt. Eine Therapie gebe es leider nicht, auch wenn tierexperimentell bereits die ersten Erfolge mit gentherapeutischen

Maßnahmen erzielt worden seien. Sie müsse von einem langsamen Fortschreiten der Erkrankung ausgehen. Blindheit sei aber bei dominanter Vererbung selten, weil nur ein Chromosom betroffen sei und das andere noch Restfunktionen aufrechterhalte. ■

Zur Orientierung

Das Sehsystem ist der leistungsfähigste Fernsinn des Menschen und liefert mehr Information an das Gehirn als alle anderen Sinnessysteme zusammen. Das Auge als Aufnahmeorgan hat eine kugelige Form, etwa 24 mm im Durchmesser. Seine Form bewahrt es sehr präzise durch die zähe weiße Sklera (Lederhaut, ➤ Abb. 3.25) und den recht genau geregelten Augeninnendruck. Die von der Chorioidea (Aderhaut) versorgte Retina (Netzhaut) ist entwicklungsgeschichtlich ein Teil des Gehirns. Der optische Apparat, bestehend aus Kornea (Hornhaut) und Linse, wirft ein verkleinertes, umgekehrtes Bild auf die Netzhaut. Dieses Bild wird von den Fotorezeptoren der Netzhaut registriert. Nach Vorverarbeitung in der Retina wird die Information über den N. opticus, das Chiasma opticum und die Sehstrahlung zur primären Sehrinde geleitet (➤ Abb. 3.34), wo sie nach verschiedenen Modalitäten verarbeitet wird.

3.3.1 Einleitung

Bei der Umwandlung von Licht in elektrische Impulse und in eine Sinnesempfindung erbringt das visuelle System bislang unnachahmliche Leistungen:

- Räumliches Auflösungsvermögen: Einzelne Details von weniger als 1 Sehwinkelminute werden bei einem großen beidäugigen Gesichtsfeld von über 180° aufgelöst.
- Adaptationsfähigkeit: Durch die Anpassungsfähigkeit des Auges an verschiedene Helligkeitswerte der Umgebung können Objekte über einen Leuchtdichtebereich von mehr als 10 Dekaden erkannt werden.
- Zeitliches Auflösungsvermögen: Die Verarbeitungsgeschwindigkeit des Sehsystems ist außerordentlich hoch (wie z. B. beim Tischtennisspielen).
- Kontrastsehen: Gegenstände können bei geringen Lichtunterschieden erkannt werden.
- Farbensehen: Gleich helle Objekte können durch Spektralanalyse unterschieden werden.

Bildverarbeitung Die optische Information im vom Auge aufgenommenen Bild wird auf etwa 1 Million bit pro Sekunde geschätzt, wobei „bit" die kleinste Informationseinheit („ja/nein") darstellt. Psychologische Untersuchungen haben jedoch gezeigt, dass der Mensch bewusstseinsrelevant nur etwa 40–100 bit/s verarbeiten kann. Sehr viel weniger wird im Gedächtnis an visueller Information gespeichert (1–10 bit/s). Die Mechanismen des Sehsystems haben also auch die Aufgabe, aus dem physikalischen Bild die physiologisch relevante Information zu extrahieren, um die Bildverarbeitung zu optimieren.

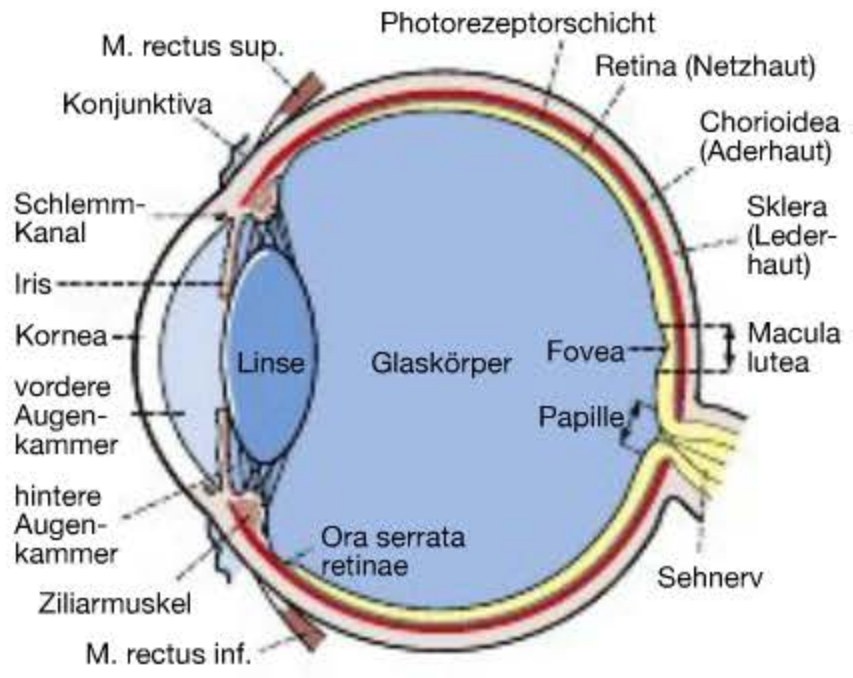


Abb. 3.25 Horizontalschnitt durch das menschliche Auge (Schema).

Bereits die Netzhaut des Auges ist kein räumlich homogener Empfänger (wie etwa der fotografische Film), sondern verarbeitet die Information an den verschiedenen Netzhautorten ganz unterschiedlich.

Adäquater Reiz Der adäquate Reiz für die Fotorezeptoren ist ein schmales Band elektromagnetischer Wellenlängen zwischen 400 und ca. 750 nm. Im Auge sind Schutzmechanismen eingebaut, die die schädigende ultraviolette Strahlung (unterhalb 400 nm) absorbieren, nämlich in der Hornhaut, im Kammerwasser und in der Linse (➤ Abb. 3.25). Die ebenfalls schädigende infrarote Strahlung (größer als 800 nm) dringt tief ein und wird teilweise durch das retinale Pigmentepithel absorbiert, eine melaninhaltige Schicht zwischen Aderhaut und Netzhaut.

016 Fall: Augenmodell nach Kühne

3.3.2 Geometrische Optik*

** Mit freundlicher Unterstützung von F. Schaeffel, Tübingen*

Anwendung am menschlichen Auge

Optische Grundlagen

Das abbildende System des Wirbeltierauges besteht aus Hornhaut (Kornea) und einer Linse mit Gradientenindex, die zusammen eine sammelnde Wirkung (positive Brechkraft) haben und eine reelle und umgekehrte Abbildung auf der Netzhaut entwerfen. Näherungsweise kann diese Anordnung als Zweilinsensystem betrachtet werden, das durch folgende optische Parameter beschrieben ist (➤ Abb. 3.26):

Optische Achse Sie ist die Gerade, die durch die Krümmungszentren der optischen Oberflächen gelegt werden kann. Dazu muss man annehmen, dass die brechenden Flächen sphärische (kugelförmige) Oberflächen haben. Im Wirbeltierauge können die Krümmungszentren nur näherungsweise durch ei-

ne Gerade verbunden werden, weil keine perfekte Rotationssymmetrie vorliegt und weil die Linse nasalwärts etwas gekippt ist.

Hauptebenen Ein parallel zur optischen Achse einfallender Lichtstrahl wird beim Durchlaufen des optischen Systems zur Achse hin gebrochen. Verlängert man den ausfallenden Strahl rückwärts, kann man einen Schnittpunkt mit dem einfallenden Strahl bestimmen. Die Ebene, die durch die Schnittpunkte vieler durchlaufender Strahlen festgelegt wird, bezeichnet man als Hauptebene. Es gibt zwei Hauptebenen (H und H'), je nachdem, ob man diese Schnittpunkte für von links (von außen) oder von rechts (von innen) einfallende Strahlen bestimmt (➤ Abb. 3.26).

Brennpunkt, Brennweite Parallel zur optischen Achse einfallende Strahlen (die also aus dem „Unendlichen" kommen) werden zur optischen Achse hin gebrochen und schneiden diese im Brennpunkt. Den Abstand des Brennpunkts von der Hauptebene bezeichnet man als Brennweite. Die Brennweite wird konventionell in Metern angegeben. Es gibt eine vordere (F1) und eine hintere (F2) Brennweite, je nachdem, ob man von links oder rechts einfallende Strahlen betrachtet (➤ Abb. 3.26).

Brechungsindex Materialeigenschaft, die angibt, wie stark ein Lichtstrahl gebrochen wird, wenn er, aus einem Medium mit bekanntem Brechungsindex kommend, unter bekanntem Winkel in das betrachtete Medium eintritt. Der Ablenkwinkel wird berechnet aus dem Snellius-Brechungsgesetz:

(1) sin (Einfallswinkel)/sin (Ausfallswinkel) = n_2/n_1

Je größer der Unterschied in den Brechungsindizes zwischen den beiden Medien, desto stärker wird der Strahl abgelenkt.

Bildweite Sie ist der Abstand des Bildes von der Hauptebene. Befindet sich das Objekt im „Unendlichen", so ist die Bildweite gleich der Brennweite des abbildenden optischen Systems. Liegt es in der Nähe, lässt sich die Bildweite mit der einfachen Linsengleichung

(2) 1/Brennweite = 1/Gegenstandsweite + 1/Bildweite

bestimmen, wobei die Entfernungen üblicherweise in Metern angegeben werden.

Gegenstandsweite Abstand des abgebildeten Gegenstands von der Hauptebene in Metern.

Knotenpunkt Jeder Punkt auf der Oberfläche eines Gegenstands findet sich in einem Punkt in der Abbildung auf der Netzhaut wieder. Verbindet man die Punkte auf der Oberfläche des Gegenstandes mit den entsprechenden Punkten im Netzhautbild, schneiden sich alle diese Geraden im hinteren Knotenpunkt, der im Glaskörperraum hinter der Linse des Auges liegt (➤ Abb. 3.26). Der Abstand des hinteren Knotenpunktes von der Netzhaut wird als hintere Knotenlänge bezeichnet. Die

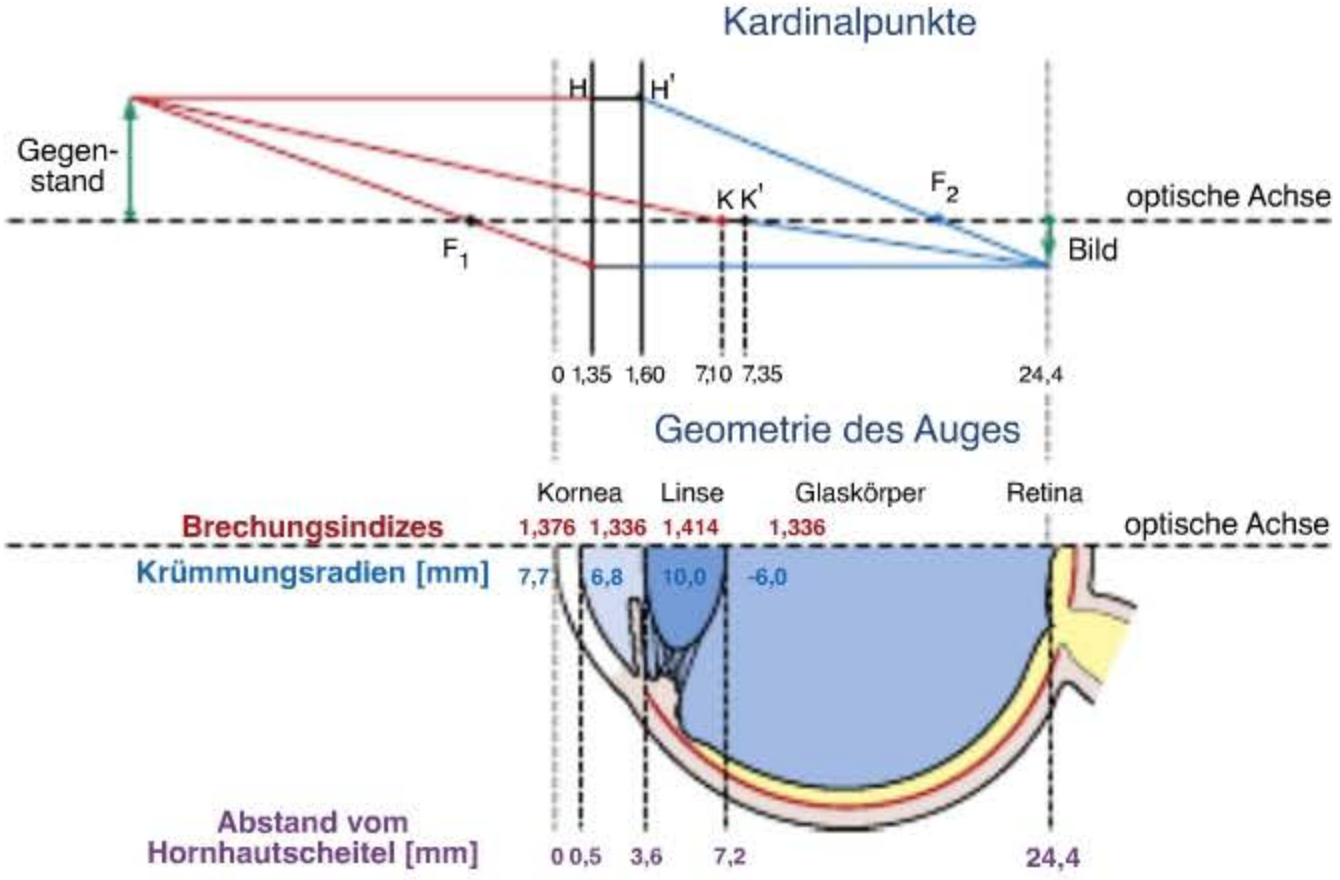


Abb. 3.26 Kardinalpunkte des Auges nach Gullstrand (1909). Unter Ausnutzung der Gauß'schen Näherung kann man für optische Systeme mit mehreren brechenden Oberflächen 6 Kardinalpunkte berechnen (vorderer [F1] und hinterer Brennpunkt [F2], vorderer [K] und hinterer Knotenpunkt [K'] und die Schnittpunktstelle der Hauptebenen [H und H'] mit der optischen Achse). Mit ihnen können Position und Größe des Bilds für achsennahe Strahlen konstruiert oder berechnet werden. Die Werte für ein durchschnittliches menschliches Auge kann man dem schematischen Auge nach Gullstrand entnehmen. Zum Beispiel lässt sich die retinale Bildvergrößerung aus dem Abstand des Knotenpunktes K' von der Netzhaut (= hintere Knotenlänge, 24,4–7,35 = 17,05) bestimmen: Bildgröße (mm) = tangens (Sehwinkel, in Grad) mal hintere Knotenlänge. Damit hat ein Gegenstand (z. B. Vollmond), der unter einem Sehwinkel von 1 Grad gesehen wird, eine Bildgröße auf der Netzhaut von etwa 0,29 mm. Beim menschlichen Auge liegen die beiden Hauptebenen und die beiden Knotenpunkte sehr nahe beieinander. Ein vereinfachtes Modell rechnet deshalb mit dem sog. reduzierten Auge, das die gleiche Abbildungsgröße wie ein menschliches Auge besitzt, aber nur eine brechende Oberfläche mit dem Krümmungsradius von 5,5 mm. Es ist mit Wasser (n = 1,333) gefüllt. Wie beim menschlichen Auge betragen dann die vordere Brennweite (= hintere Knotenlänge) etwa 17 mm und die hintere Brennweite 22 mm.

hintere Knotenlänge beträgt im Wirbeltierauge etwa 60% (± ca. 5%) der Gesamtlänge des Auges. Daraus folgt, dass die Bildgröße direkt mit der Augengröße wächst.

Brechkraft Der Kehrwert der Brennweite f (in Metern) einer Linse ist die Brechkraft D, die in Dioptrien (dpt) angegeben wird. Sie ist eine gebräuchliche Größe, um die Stärke einer Linse anzugeben. Bei Sammellinsen mit konvexer Oberfläche ist sie positiv, bei Streulinsen mit konkaven Oberflächen ist sie negativ.

(3) D [dpt] = 1/Brennweite [1/m]

Entsprechend hat eine Linse mit einer Brennweite von f = 0,25 m eine Brechkraft von 4 dpt.

017 Text: Bestimmung der Brechkraft über den Krümmungsradius (Gleichung (4) + (5).

MERKE

Die Brechkraft des Systems Luft-Kornea beträgt ca. 48,8 dpt, die des Systems Luft-Kornea-Kammerwasser ca. 31,66 dpt.

Da das Auge nur etwa 24 mm lang ist, ist diese Brennweite zu groß, um ein scharfes Bild auf der Netzhaut zu entwerfen. Die zusätzlich erforderliche Brechkraft wird von der bikonvexen Linse aufgebracht. Die Linse ist eine Struktur von hoher optischer Komplexität mit inhomogenem Brechungsindex (im Linsenkern höher als in der Rinde), die ihre Brechkraft im jugendlichen Alter während der Akkommodation (s. u.) von ca. 19 dpt im flachen Zustand bis 31 dpt im maximal kugeligen Zustand verändern kann.

Optische Qualität und Abbildungsfehler des menschlichen Auges

Abbildungsschärfe Die Sehschärfe eines Auges könnte unbegrenzt sein, wenn jeder einzelne Punkt auf der Oberfläche eines betrachteten Gegenstands auch punktförmig auf der Fotorezeptorschicht der Netzhaut abgebildet werden würde. Dieser Idealfall kann jedoch nicht erreicht werden, weil durch die Beugung des Lichts am Pupillenrand ein Punkt in Wirklichkeit als Beugungsscheibchen abgebildet wird und ein Fotorezeptor nicht punktförmig sein kann. Diese beiden Faktoren können aus physikalischen Gründen nicht verbessert werden.

Die Qualität des dioptrischen Apparats eines gesunden menschlichen Auges ist jedoch bei Tageslicht (Pupillendurchmesser durchschnittlich ca. 2,4 mm) so gut, dass die Abbildungsschärfe im fovealen Bereich dadurch nicht eingeschränkt wird. In der Dämmerung nimmt die Abbildungsqualität von Kornea und Linse zwar ab, weil sich die Pupille vergrößert (bis maximal ca. 8 mm) und daher achsenfernere Strahlen zur Bildentstehung beitragen – diese Bildverschlechterung wirkt jedoch nicht begrenzend, da die Auflösung der Retina in der Dämmerung ebenfalls abnimmt. Auch sind die vielen optischen Abbildungsfehler im peripheren Gesichtsfeld kein Problem, da die Retina in diesem Bereich ebenfalls eine geringere Auflösung hat.

Auflösungsgrenze Die Abbildungsqualität des Auges kann durch die Kontrastübertragungsfunktion beschrieben werden. Diese gibt an, wie gut der Kontrast eines Streifenmusters bei der Abbildung auf der Retina erhalten bleibt. Je schmaler die angebotenen Streifen werden, desto geringer wird ihr Kontrast im retinalen Bild. Beim menschlichen Auge geht der erkennbare Streifenkontrast bei etwa 30 hellen und dunklen Streifen pro Sehwinkelgrad gegen null (Auflösungsgrenze). Um diese ausgezeichnete Auflösung zu erreichen, bedient sich das Auge einiger Mechanismen, die dem bildverschlechternden Einfluss der sphärischen und chromatischen Aberration entgegenwirken.

018 Text: Sphärische und chromatische Aberration

Klinik Astigmatismus

Die Brechkraft der Kornea ist in vertikaler Richtung oft stärker als in horizontaler (Astigmatismus „mit der Regel"), sodass ein Gegenstandspunkt nicht punktförmig, sondern als Strich oder elliptische Scheibe abgebildet wird (➤ Abb. 3.27). Ursache ist wahrscheinlich der konstante Druck der Lider. Als physiologischer Astigmatismus gelten dabei Werte bis zu 0,5 dpt. Astigmatismus ist gerade bei Kleinkindern weit verbreitet und geht später zurück.

Beim regulären Astigmatismus stehen die 2 Meridiane maximaler und minimaler Brechkraft nahezu (± 10°) senkrecht aufeinander (➤ Abb. 3.27), beim schiefen dagegen schräg. Diese beiden Formen des Astigmatismus können durch astigmatische (zylindrische) Brillengläser ausgeglichen werden. Beim irregulären Astigmatismus können die Achsen kaum definiert werden, da die Oberfläche der Kornea – meist durch Verletzungen – unregelmäßig ist. Er kann durch Kontaktlinsen oft etwas korrigiert werden. Dabei füllt der Tränenfilm die unregelmäßige Oberfläche zwischen Kontaktlinse und Kornea auf und bewirkt so wieder eine homogene optische Oberfläche.

Akkommodation

Akkommodationsbreite Um nahe Gegenstände scharf abzubilden, benötigt der dioptrische Apparat (Kornea und Linse) eine höhere Brechkraft als für entfernte Gegenstände.

MERKE

Die aktive Änderung der Brechkraft des Auges bezeichnet man als Akkommodation. Die maximal erreichbare Änderung der Brechkraft bezeichnet man als Akkommodationsbreite.

Die geforderte Zunahme an Brechkraft (in dpt) ist direkt durch den Kehrwert der Entfernung des Gegenstands gegeben. Die Akkommodationsbreite A errechnet sich durch Subtraktion der Brechkraft D_F (in dpt) bei gerade noch scharfer Abbildung des Fernpunkts F von der Brechkraft D_N (in dpt) bei gerade noch scharfer Abbildung des Nahpunkts N (➤ Abb. 3.28):

(6) A [dpt] = D_N [dpt] – D_F [dpt]

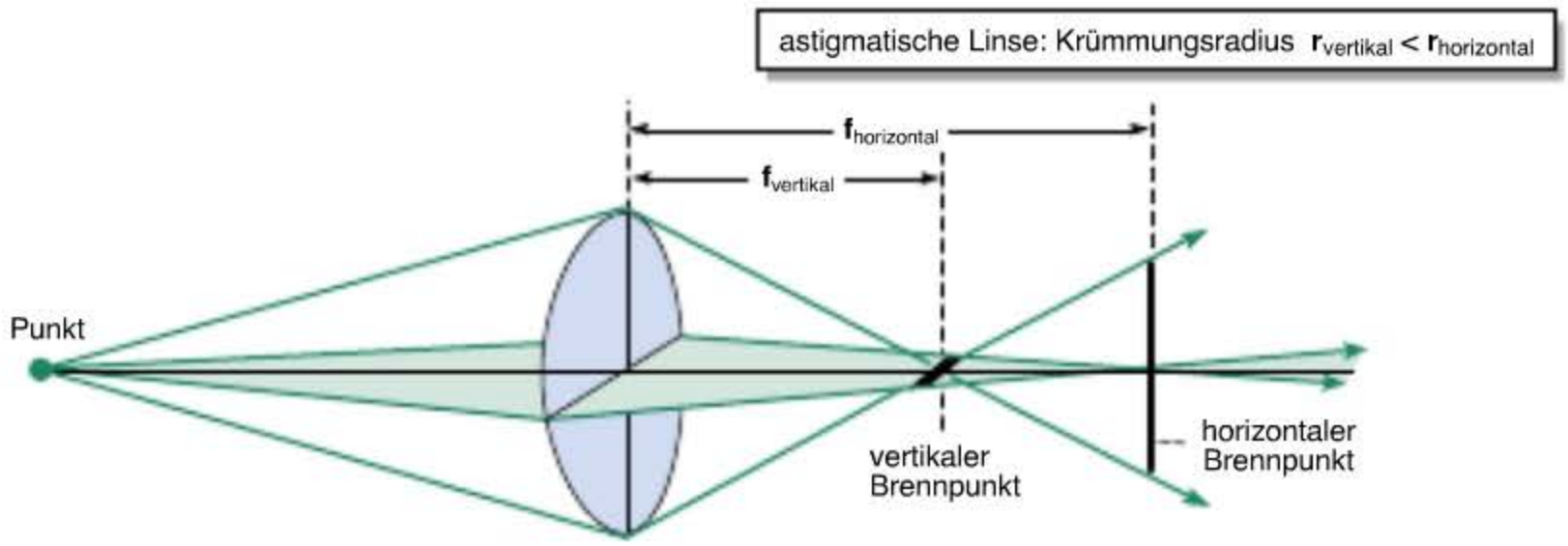


Abb. 3.27 Astigmatismus. Bei einer astigmatischen Linse ist der Krümmungsradius (r) in den 2 Meridianen unterschiedlich. Entsprechend hat die Linse 2 unterschiedliche Brennweiten, und ein Punkt wird nicht punktförmig, sondern als Strich abgebildet (horizontaler und vertikaler Brennpunkt). Auf Ebenen zwischen den beiden Brenn-„Punkten" wird der „Punkt" als Ellipse abgebildet, genau in der Mitte aber als Kreis. Beim regulären Astigmatismus stehen dabei die Meridiane mit der längsten und der kürzesten Brennweite senkrecht aufeinander.

Ein Kurzsichtiger, dessen Nahpunkt bei 10 cm und dessen Fernpunkt bei 2 m liegt, hat eine Akkommodationsbreite von

(7) A [dpt] = 1/0,1 [dpt] – 1/2 [dpt] = 9,5 [dpt]

MERKE

Diese Formel lässt sich einfach merken als:
Akkommodationsbreite in dpt = 1/Nahpunkt in [m] – 1/Fernpunkt in [m].

Akkommodationsmechanismus Das Auge des Menschen akkommodiert, indem sich die Linse stärker krümmt, wobei hauptsächlich deren Vorderseite an Brechkraft zunimmt. Diese wandert dabei etwas nach vorn, während sich die Linsenrückseite kaum verschiebt. Die jugendliche Linse besitzt eine große Eigenelastizität und kugelt sich ab, wenn sie nicht von außen am Linsenäquator durch die Zonulafasern flach gezogen wird (➤ Abb. 3.28). Die Kraft hierfür wird hauptsächlich durch die elastischen Strukturen der Aderhaut geliefert. In diesem Zustand ist die Brechkraft gering, und weit entfernte Gegenstände werden scharf abgebildet (Fernakkommodation). Der Zug der Zonulafasern kann durch Kontraktion des ringförmigen Ziliarmuskels verringert werden. Dadurch nehmen Krümmung und Brechkraft der Linse zu, und ein Nahpunkt wird scharf auf der Retina wiedergegeben (Nahakkommodation).

MERKE

Die Kontraktion des Ziliarmuskels verringert die Spannung der Zonulafasern, die die Linse bei entspannter Akkommodation flach ziehen. Ohne die Wirkung der Zonulafasern kugelt sich die (jugendliche) Linse ab.

Der Ziliarmuskel wird hauptsächlich parasympathisch innerviert (Naheinstellung), besitzt aber auch geringe sympathische Innervierung (Ferneinstellung). Bei Vergiftung mit dem parasympathomimetisch wirksamen Pflanzenschutzmittel E 605 wird deshalb nicht nur die Pupille eng, sondern auch das Bild in der Ferne unschärfer.

Akkommodationsruhepunkt Der Ziliarmuskel nimmt in Abwesenheit eines Akkommodationsziels einen gewissen „Ruhetonus" ein, der durch das dynamische Gleichgewicht zwischen beiden Arten der Innervierung bestimmt wird (tonische Akkommodation bei Fehlen eines Blickziels). Dabei ist das Auge nicht auf unendlich, sondern auf eine Entfernung von 0,5 – 2 m fokussiert. Der Akkommodationsruhepunkt ist sehr variabel, aber charakteristisch für jede Person. Wenn also kein Gegenstand fixiert wird oder nicht fixiert werden kann, etwa bei Dunkelheit, nimmt das Auge bei vielen Menschen eine Ruhelage für scharfe Abbildung in der Nähe ein („myope Ruhelage"; s. Kapitel über Kurzsichtigkeit). Eine solche „Nachtmyopie" kann bis zu –1,5 dpt betragen und stört z. B. beim Autofahren erheblich.

Klinik Alterssichtigkeit (Presbyopie)

Die Linse wächst zeitlebens. Da sie durch die Linsenkapsel keine Zellen abstoßen kann, vergrößert und verdichtet sich der Linsenkern zunehmend (Alterskern). Parallel dazu ist die Linse immer weniger verformbar, und auch die anderen Strukturen (Aderhaut, Ziliarmuskel) verlieren an Elastizität. Dadurch nimmt die Akkommodationsbreite mit dem Alter ab (pro 5 Jahre ca. 0,75 dpt). Während Kinder im gesamten Entfernungsbereich von unendlich bis auf etwa 5–7 cm (Nahpunkt) scharf sehen können, rückt der Nahpunkt mit zunehmendem Alter immer weiter weg (➤ Abb. 3.29). Da das Auge die zusätzliche Brechkraft nicht mehr aufbringen kann, ist eine zusätzliche Sammellinse notwendig, um den Nahpunkt wieder an die Arbeitsentfernung anzupassen. „Alterssichtigkeit" ist streng von der echten Weitsichtigkeit zu unterscheiden, bei der der Akkommodationsbereich normal sein kann, das Auge aber zu kurz ist.

Kurzsichtigkeit (Myopie)

Das Auge ist im Verhältnis zu seiner Brennweite zu lang (➤ Abb. 3.30, Mitte). Der Sehbereich, in dem durch Akkommodation fokussiert werden kann, verschiebt sich in die Nähe. Die Stärke der Myopie (in dpt) kann durch den Kehrwert des Fernpunkts abgeschätzt werden (➤ Abb. 3.28). Liegt der Fernpunkt bei 0,5 m, so beträgt das Ausmaß der Myopie (nach Formel 3) 2 Dioptrien.

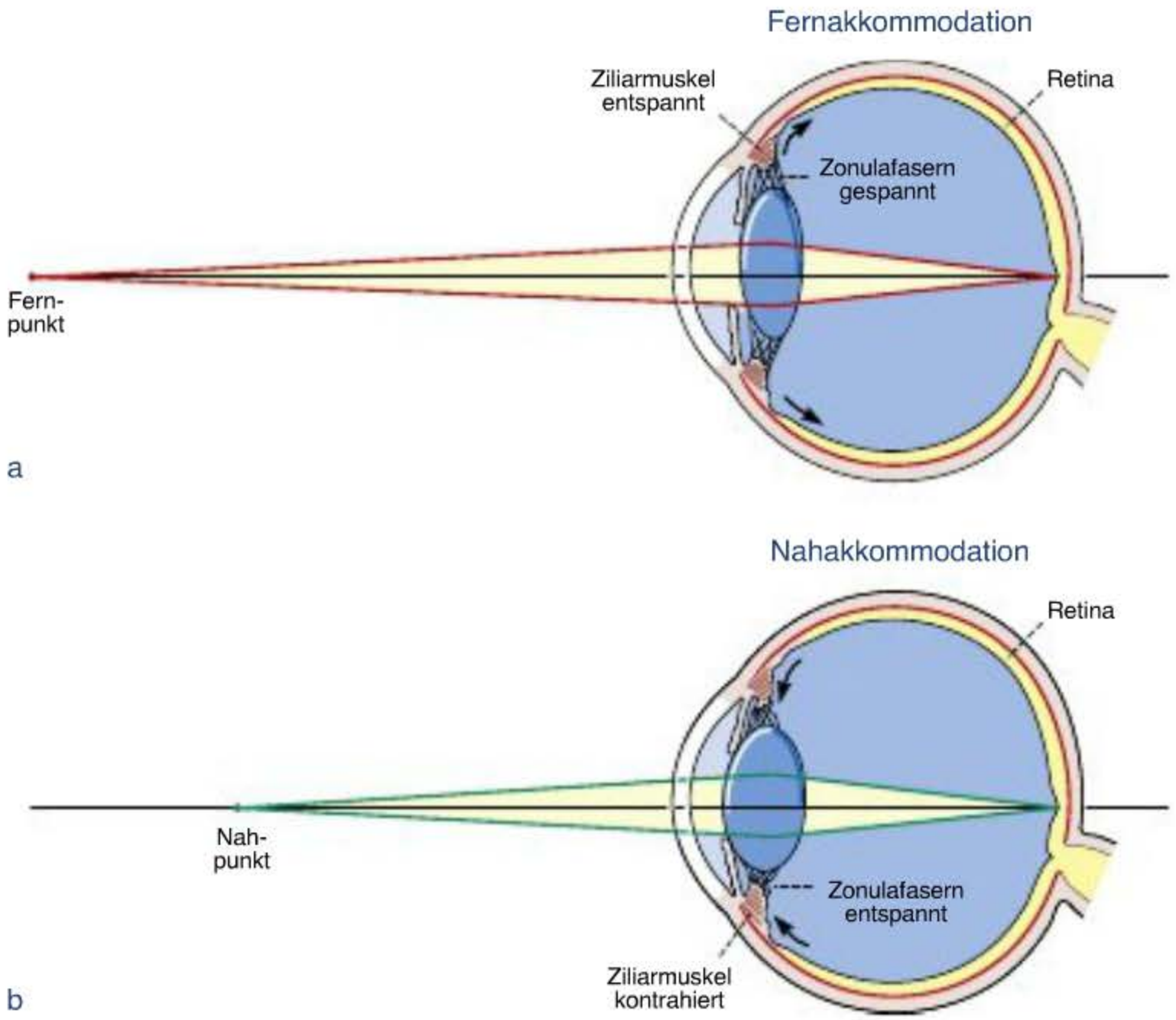


Abb. 3.28 Akkommodation. Nahpunkt ist der kürzeste Abstand vom Auge, Fernpunkt der größte Abstand, bei dem ein Gegenstand unter Einsatz der verfügbaren Akkommodationsbreite gerade noch scharf abgebildet werden kann.
a Bei Fernakkommodation ist der Ziliarmuskel entspannt und die Linse über die Zonulafasern durch Zug der elastischen Strukturen der Aderhaut abgeflacht.
b Bei Nahakkommodation ist der Ziliarmuskel kontrahiert, die Zonulafasem erschlaffen, und die Linse nimmt aufgrund ihrer Eigenelastizität eine eher kugelförmige Gestalt an. Dadurch verkürzt sich ihre Brennweite, und nach Gleichung (2) können Gegenstände in der Nähe scharf abgebildet werden.

Zur optischen Korrektur muss eine Streulinse mit negativer Brechkraft (–dpt) vorgesetzt werden, die die Brennweite des Gesamtsystems verlängert (➤ Abb. 3.30, Mitte unten).

Für eine Normalsichtigkeit (Emmetropie) müssen die Länge des Auges und dessen Brennweite genau übereinstimmen (➤ Abb. 3.30, links). Verändert sich die Augenlänge nur um etwa 0,1 mm (d. h. ca. 0,27 dpt), ist die Sehschärfe bereits wahrnehmbar verschlechtert, da die Tiefenschärfe des menschlichen Auges etwa 0,4 dpt beträgt. Dies kann aber umgekehrt auch als physiologischer Anpassungsprozess verstanden werden, wenn z. B. ein Erstklässler eine Myopie entwickelt: Durch die vermehrte Naharbeit wird die retinale Bildqualität schlechter, und das Auge wächst in die Länge (Tierexperimente weisen auf diesen Zusammenhang hin).

Weitsichtigkeit (Hyperopie)

Das Auge ist zu kurz, die Brechkraft von Hornhaut und Linse also relativ zu niedrig (➤ Abb. 3.30, rechts). Um das Auge in den „Normalzustand" zu versetzen, muss durch Akkommodation zusätzliche Brechkraft aufgebracht werden (wenn die Akkommodationsbreite noch ausreicht). In keinem Fall ist es aber möglich, noch so weit zu akkommodieren, dass auch sehr nahe Gegenstände scharf gesehen werden. Um das Ausmaß der Hyperopie und die Akkommodationsbreite zu bestimmen, muss zunächst eine Sammellinse vorgesetzt werden, die die „zusätzliche" Akkommodation ausschaltet und den Fernpunkt in einen messbaren Bereich bringt (➤ Abb. 3.31). Die Brennweite f der Vorsatzlinse muss natürlich berücksichtigt werden, wenn das Ausmaß der Hyperopie berechnet wird: Liegt der Fernpunkt P nach Vorsetzen einer +5-dpt-Sammellinse bei 2 m (Distanz a), beträgt die Hyperopie +5 dpt – 0,5 dpt = 4,5 dpt („wahrer Fernpunkt" bei Distanz p). Im Falle eines Nahpunkts von 25 cm beträgt die von der Vorsatzlinse unbeeinflusste Akkommodationsbreite bei diesem Beispiel 3,5 dpt (nach Formel 6: 1/0,25 m – 1/2 m = 4 dpt – 0,5 dpt = 3,5 dpt). Damit kann dieses Auge ohne Vorsatzlinse auch bei stärkster Akkommodationsanstrengung selbst in der Ferne kein scharfes Bild mehr

erhalten, weil das Ausmaß der Hyperopie größer als die Akkommodationsbreite ist.

019 Animation: Messung der Akkommodationsbreite

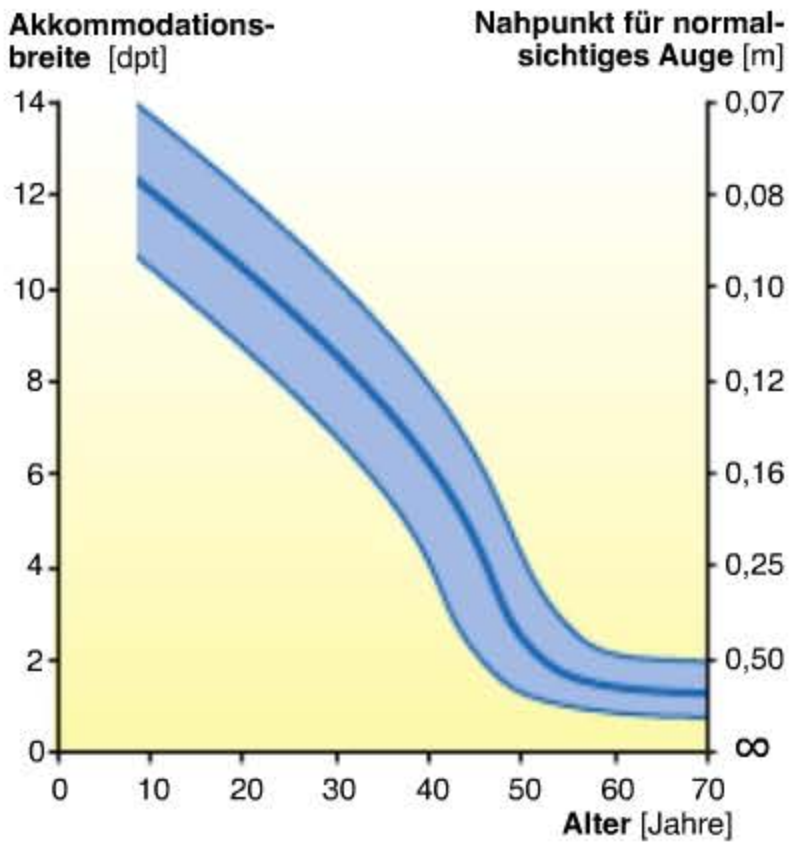


Abb. 3.29 Abnahme der Akkommodationsbreite mit dem Alter. Scharfes Sehen in der Nähe ist beim Normalsichtigen im Alter nicht mehr möglich (Alterssichtigkeit, Presbyopie).

MERKE

Als sphärische Refraktionsfehler werden die Myopie (Kurzsichtigkeit, das Auge ist zu lang) und die Hyperopie (Weitsichtigkeit, das Auge ist zu kurz) bezeichnet.

Ophthalmoskopie

Die Augen eines Tieres leuchten hell auf, wenn Scheinwerferlicht im Dunkeln vorn in das Auge fällt: Das Licht wird auf dem Augenhintergrund reflektiert. Mithilfe des gleichen Prinzips wird beim Augenspiegeln (Ophthalmoskopie) der Augenhintergrund sichtbar gemacht, sodass der gelbe Fleck (Macula lutea), die Venen und Arterien des Auges sowie die Papilla nervi optici gut beurteilt werden können (➤ Abb. 3.32).

Direkte Ophthalmoskopie Beim direkten Spiegeln im aufrechten Bild wird Licht über einen halb durchlässigen oder zentral durchbohrten Spiegel auf den Augenhintergrund geworfen (➤ Abb. 3.33a). Bei Emmetropie tritt es als paralleles Licht wieder aus dem Auge aus. Die auf unendlich akkommodierte Augenlinse des Untersuchers bildet dann den Augenhintergrund des Patienten auf die Netzhaut ab. Durch die Lupenwirkung von Arztauge/Patientenauge ist das Bild etwa 12–15-fach vergrößert. Einzelheiten des Augenhintergrunds können dadurch sehr gut aufgelöst werden.

Indirekte Ophthalmoskopie Beim indirekten Spiegeln im umgekehrten Bild werden durch eine Sammellinse (Ophthalmoskopierlupe) von etwa 15 dpt in der linken Hand des Arztes

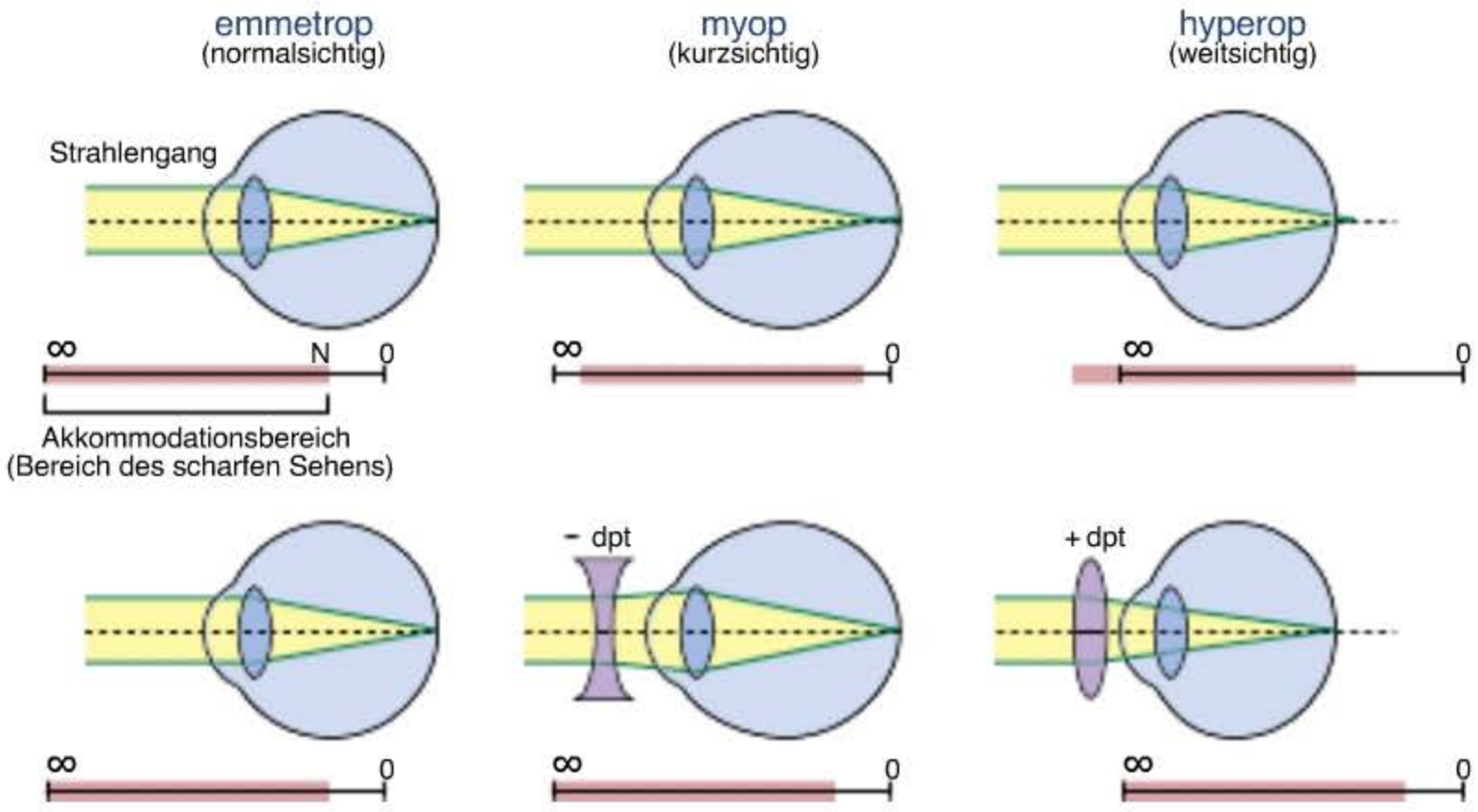


Abb. 3.30 Sphärische Refraktionsfehler. Jeweils oben ist der Strahlengang eingezeichnet, darunter als roter Balken der Bereich des scharfen Sehens durch Akkommodation. Bei der Emmetropie (Normalsichtigkeit) sind Brennweite und Achsenlänge genau aufeinander abgestimmt; der Bereich des scharfen Sehens reicht von unendlich bis zum Nahpunkt (N). Bei der Myopie (Kurzsichtigkeit) ist das Auge zu lang. Weiter entfernte Blickziele werden vor der Netzhaut scharf abgebildet. Zur optischen Korrektur (untere Bildhälfte) muss eine Zerstreuungslinse (–dpt) vorgesetzt werden. Bei Hyperopie (Weitsichtigkeit) ist das Auge zu kurz. Die zusätzlich erforderliche Brechkraft kann durch vermehrte Akkommodation aufgebracht werden. Dabei verliert das Auge jedoch die Fähigkeit, sehr nahe befindliche Gegenstände scharf zu sehen. Ein Teil des Akkommodationsbereichs kann nicht genutzt werden, da der Fernpunkt jenseits von unendlich liegt. Zur Anpassung dient eine Sammellinse (+dpt).

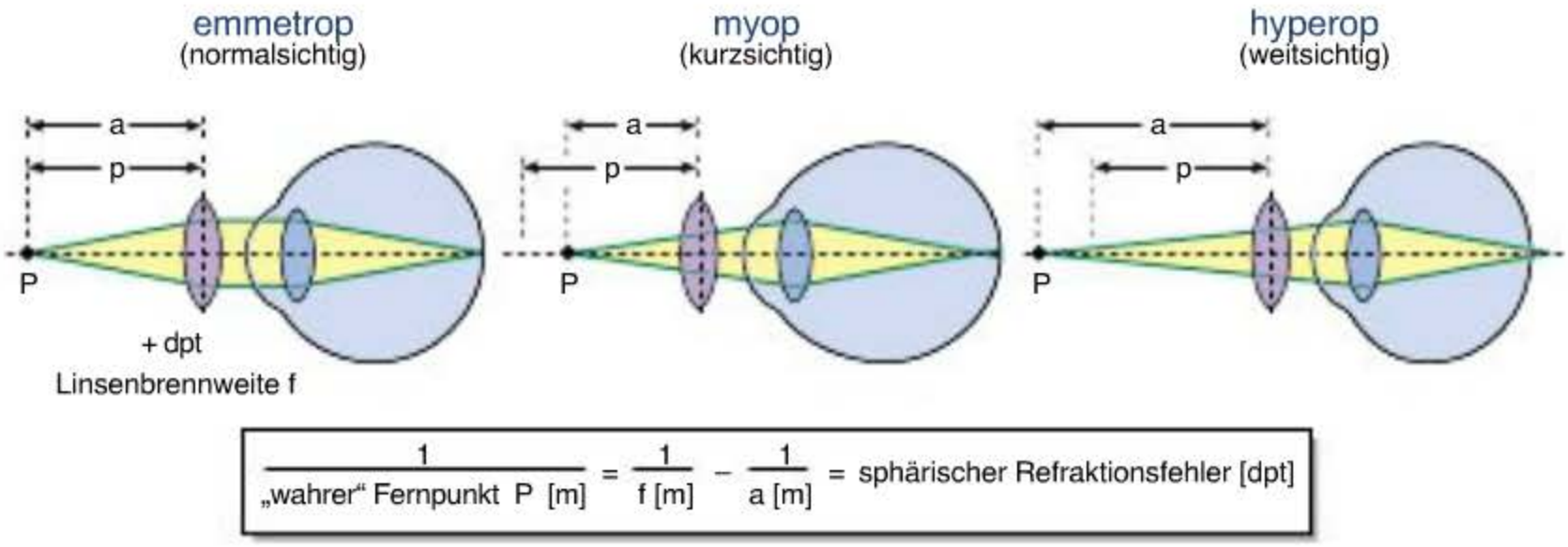


Abb. 3.31 Bestimmung sphärischer Refraktionsfehler. Durch Vorsetzen einer Sammellinse mit der Brennweite f und anschließende Bestimmung des entferntesten Punkts P (Abstand a), an dem noch scharf gesehen werden kann, lässt sich nach der Formel der wahre Fernpunkt (gültig für das Auge ohne Brillenkorrektur) bestimmen. Der sphärische Refraktionsfehler [dpt] entspricht dem Kehrwert des wahren Fernpunkts.

die aus dem Patientenauge austretenden parallelen Lichtstrahlen zu einem umgekehrten, reellen Bild vereinigt, auf das der Arzt akkommodieren muss (➤ Abb. 3.33b). Als Lichtquelle dient ebenfalls ein halb durchlässiger Spiegel, ein Prisma oder ein Spiegel mit zentralem Loch. Der Augenhintergrund ist etwa 5-fach vergrößert, sodass ein besserer Überblick über die peripheren Bereiche der Netzhaut möglich ist.

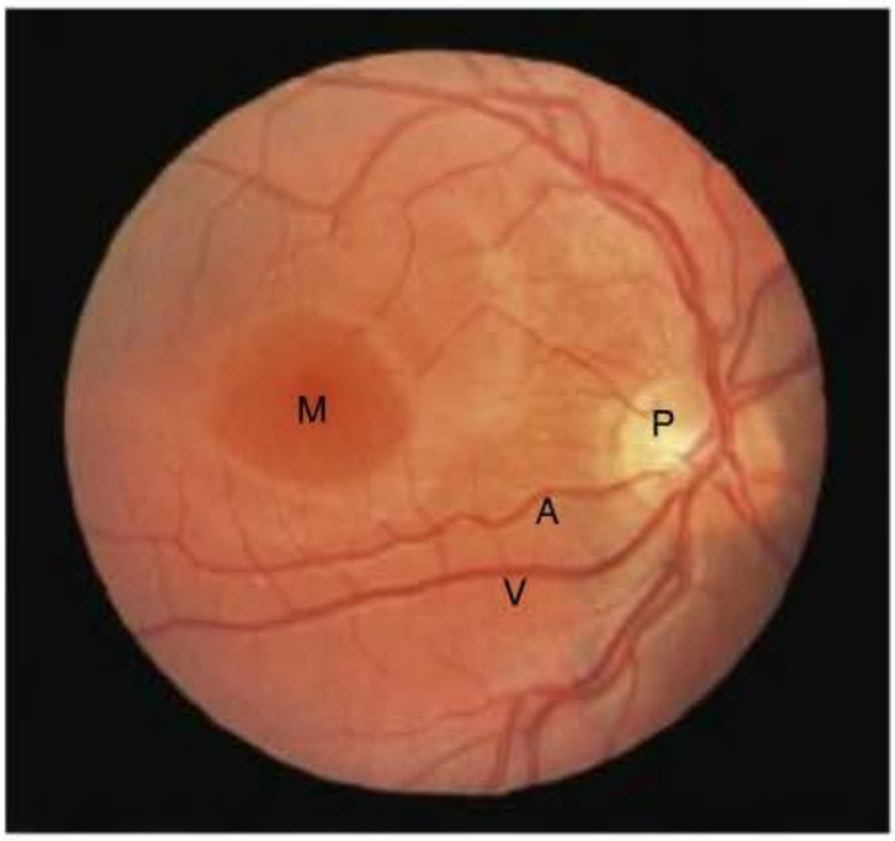


Abb. 3.32 Augenhintergrund bei der Spiegelung im umgekehrten Bild. Die Macula (M) liegt etwa 15 Sehwinkelgrade von der Austrittsstelle des N. opticus (Papilla n. optici, P) entfernt. Die etwas dickeren und dunkleren Venen (V) lassen sich von den dünneren und helleren Arterien (A) im oberen und unteren Gefäßbogen unterscheiden.

Klinik Pathologische Veränderungen des Augenhintergrundes
Mithilfe des Augenspiegels lassen sich viele wichtige Strukturen des Augeninneren beurteilen. So können z. B. kleine Punktblutungen bei Diabetes mellitus, Degenerationen des Pigmentepithels bei altersbedingter Makuladegeneration, Veränderungen der Gefäße bei Bluthochdruck, eine Aushöhlung des Sehnervenkopfs nach Untergang von Sehnervenfasern bei Glaukom oder auch ein Verschluss eines Arterienastes festgestellt werden. Der Augenspiegel gehört daher zu den wichtigsten Instrumenten bei der Beurteilung von generalisierten Gefäßerkrankungen oder neurodegenerativen Prozessen, da er einen direkten Blick auf die neuronalen Strukturen und die Gefäße erlaubt.

020 Animation: Refraktionsanomalien – Auge

3.3.3 Pupille*

** Mit freundlicher Unterstützung von H. Wilhelm, Tübingen*

Normale Pupillenfunktion

Die Weite der Pupille ändert sich je nach Lichteinfall (Pupillenlichtreaktion), aber auch bei der Akkommodation und Nahkonvergenz (Pupillennahreaktion).

Pupillenlichtreaktion

Lichtregulation Die Pupillenweite bestimmt die auf die Netzhaut einfallende Lichtmenge. Diese wiederum steuert rückwirkend die Pupillenweite. Folgende Charakteristika der Pupille sind wesentlich:

- Sie kann sich bis etwa 8 mm erweitern und bis etwa 2 mm verengen. Dies entspricht einem Flächenverhältnis von 16 : 1, also wenig mehr als einer Dekade. Da das Auge aber einen wesentlich größeren Helligkeitsunterschied von 10 Dekaden, vom Waldspaziergang im Mondschein bis zur mittäglichen Gletscherwanderung bei vollem Sonnenlicht (10^{-6}–10^{4} cd/m^2) verarbeiten kann, sind weitere Anpassungsmechanismen (Sehpurpurbleichung, neuronale Adaptation) erforderlich.

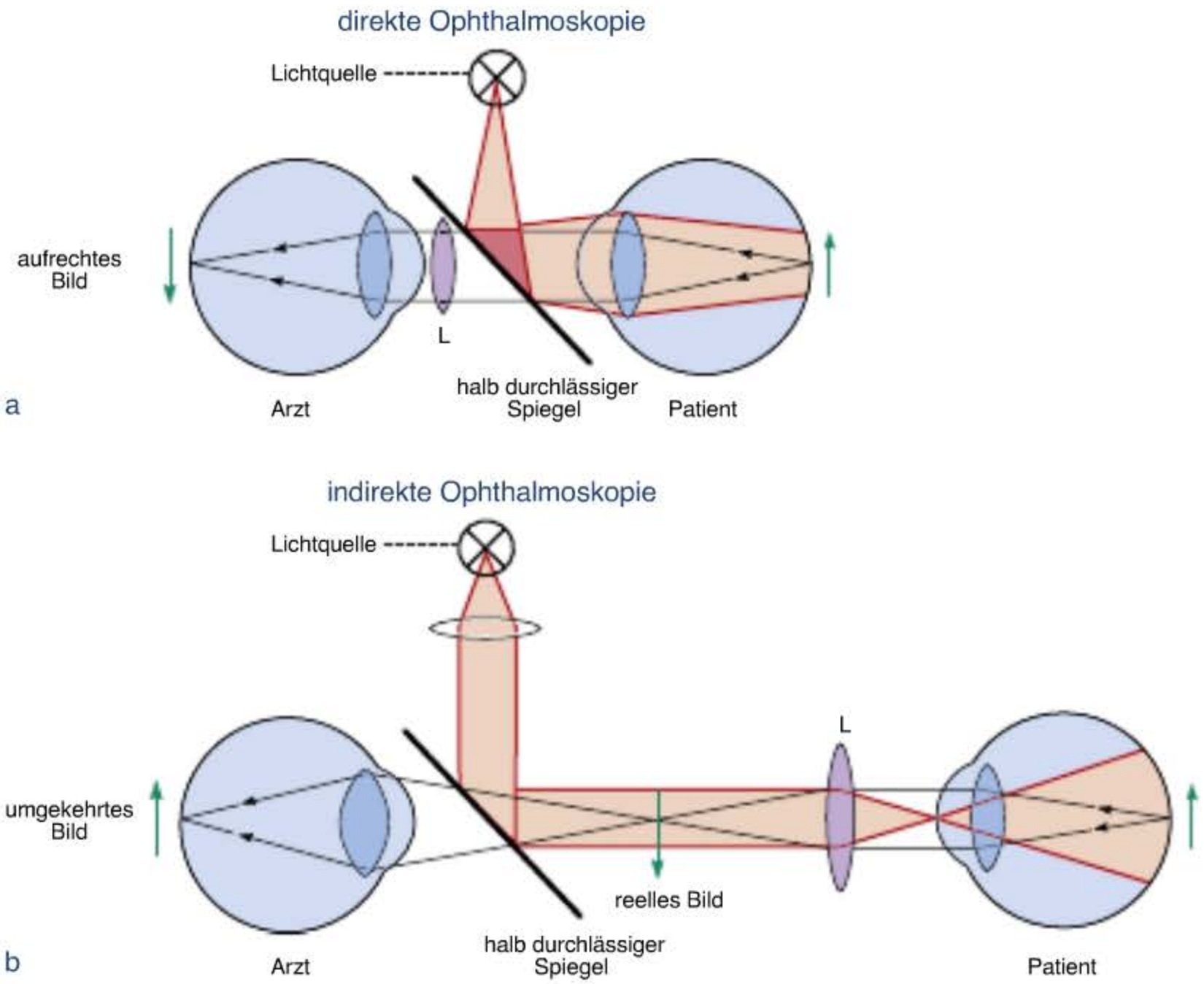


Abb. 3.33 Ophthalmoskopie.
a Beim Spiegeln im aufrechten Bild betrachtet der Untersucher den Augenhintergrund des Patienten direkt. Dabei benutzt er die Ophthalmoskopierlupe (L), um Refraktionsfehler auszugleichen.
b Beim Spiegeln im umgekehrten Bild betrachtet er ein reelles Bild des Augenhintergrunds, das er mithilfe der Ophthalmoskopierlupe (L) erzeugt.
Der Beleuchtungsstrahlengang ist rot dargestellt.

- Sie fungiert im optischen Apparat des Auges als Aperturblende: Sie steuert den Lichteinfall, ohne das Bildfeld zu begrenzen, da sie sehr nahe an der optischen Hauptebene lokalisiert ist.
- Sie reagiert sehr schnell auf Licht (Latenz 0,2–0,5 s). Die Reaktion wird über einen Regelkreis gesteuert, dessen Aufgabe es ist, die retinale Lichtdichte möglichst konstant zu halten und damit die Blendung zu verringern (s. u.).

Afferente Bahn der Pupillenlichtreaktion Über N. opticus, Chiasma und Corpus geniculatum laterale wird die Summe des in beide Augen einfallenden Lichts der prätektalen Region des dorsalen Mittelhirns (Area pretectalis) gemeldet (➔ Abb. 3.34). Jedes der beiden prätektalen Kerngebiete sendet Bahnen zu beiden parasympathischen Anteilen des Okulomotoriuskerns weiter rostral im Mittelhirn.

Wie die Sehbahn und die prätektale Region tatsächlich pupillenwirksam verbunden sind, ist bis heute ungeklärt. Viele Untersuchungen sprechen dafür, dass neben prägenikulären Verbindungen auch die postgenikuläre Sehbahn am afferenten Anteil der Pupillenlichtreaktionsbahn beteiligt ist.

Efferente Bahn der Pupillenlichtreaktion Vom Okulomotoriuskern verlaufen die vegetativen, parasympathischen Fasern im III. Hirnnerv unter Umschaltung im Ganglion ciliare (1,5 cm hinter dem Bulbus in der Orbita gelegen) zum Pupillensphinkter, einem kleinen Ringmuskel, der im Pupillarbereich der Iris liegt und aus glatter Muskulatur besteht. Überträgerstoff ist Acetylcholin. Der Pupillensphinkter verengt die Pupille nicht nur, wenn das Umfeld heller wird, sondern seine Erschlaffung (die über eine zentrale Hemmung des parasympathischen Okulomotoriuskerns vermittelt wird) ist auch maßgeblich an der Erweiterung der Pupille beteiligt, wenn es im Umfeld dunkler wird. Der sympathisch innervierte M. dilatator pupillae dient dagegen vorwiegend der Grundeinstellung der Pupillenweite.

Regelkreis Der Regelkreis der Pupillenlichtreaktion läuft über den N. opticus und N. oculomotorius und wird von vielfältigen Einflüssen bestimmt (➔ Abb. 3.35).

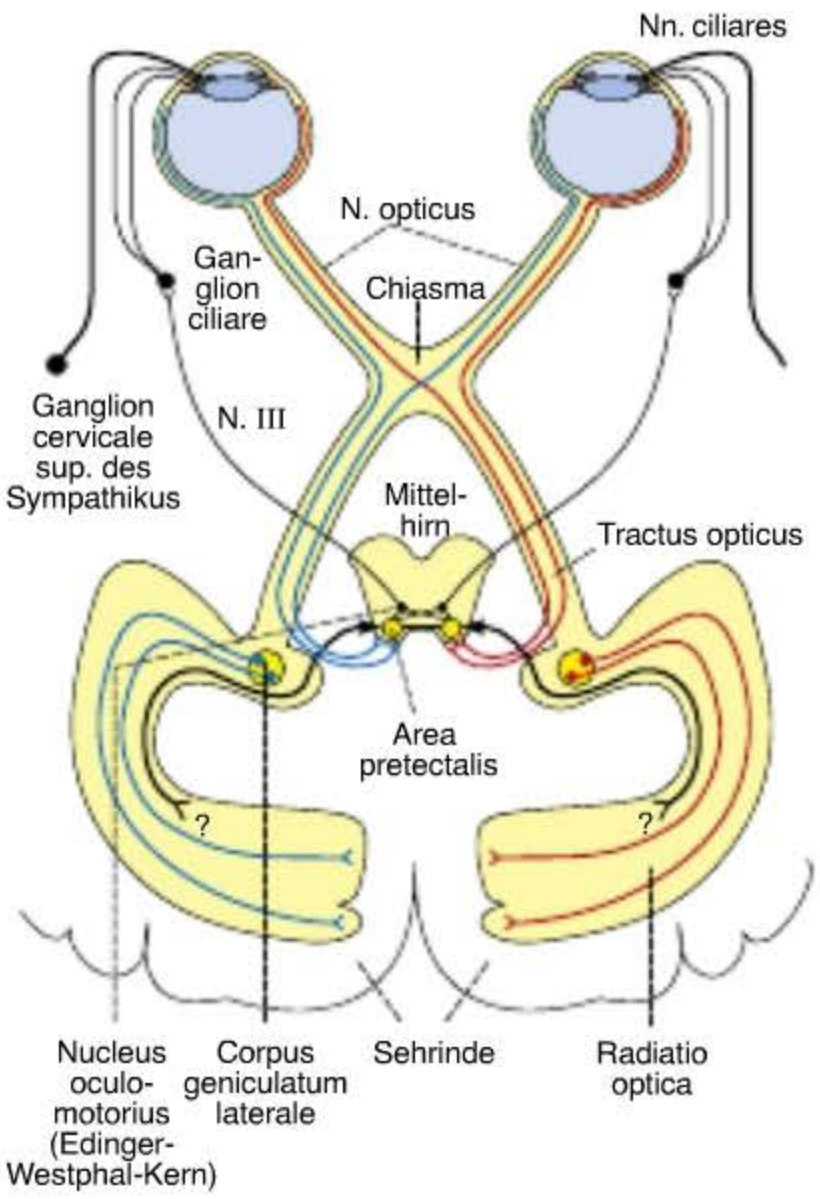


Abb. 3.34 Bahn der Pupillenlichtreaktion. Die Sehbahn stellt den afferenten Anteil dar. Sie ist über verschiedene Bahnen mit der prätektalen Region (Area pretectalis) im dorsalen Mittelhirn, der Steuerzentrale der Pupillenlichtreaktion, verbunden. Die prätektalen Kerngebiete innervieren die beiden Edinger-Westphal-Kerne, die parasympathischen Anteile des Nucleus oculomotorius, in dem der efferente Anteil der Pupillenbahn beginnt. Im Ganglion ciliare in der Orbita erfolgt eine Umschaltung. Es ist auch bekannt, dass die Sehrinde an der Pupillenlichtreaktion beteiligt ist. Der anatomische Verlauf dieser letztgenannten Verbindungen ist bislang nicht geklärt.

Nahreaktion, Konvergenzreaktion

Pupillenverengung Die Pupille verengt sich auch beim Sehen in der Nähe, also bei der Akkommodation und Nahkonvergenz (Einwärtsbewegung beider Augen bei Nahfixation), z. B. beim Lesen in der Nähe, und vergrößert dadurch die Tiefenschärfe (Nahreaktion oder Konvergenzreaktion der Pupille).

Bahn der Nahreaktion Die Nahreaktionsbahn nimmt einen etwas anderen Verlauf als die Bahn der Pupillenlichtreaktion. Sie verläuft vermutlich von der Sehrinde direkt zum Okulomotoriuskern.

Klinik Licht-Nah-Dissoziation

Weil die Bahnen für die Pupillenlichtreaktion und die Nahreaktion unterschiedlich verlaufen, kann eine Schädigung im Bereich des dorsalen Mittelhirns dazu führen, dass die Pupillenlichtreaktion ausfällt, die Nahreaktion aber erhalten bleibt. Man spricht dann von der „Licht-Nah-Dissoziation" der Pupillen.

Physiologische Einflüsse auf die Pupille

Die Wirkungen von Sympathikus und zentraler Hemmung des parasympathischen Okulomotoriuskerns sind gleichsinnig. Über beide Kanäle laufen alle vegetativen und psychosensorischen Pupillenreaktionen, also Pupillenerweiterung (Mydriasis) bei Schmerzreiz oder die „vor Schreck oder Freude weite Pupille". Bei erhöhtem Parasympathikotonus, etwa bei Müdigkeit, kommt es zur Pupillenverengung (Miosis). Der Einfluss auf diese Kanäle kann durchaus seitenunterschiedlich sein, sodass bei nicht wenigen Menschen die Pupillen zeitweilig oder ständig ungleich groß sind (physiologische Anisokorie).

MERKE

Die nicht seltene physiologische Anisokorie bezeichnet zeitweilig oder ständig ungleich große, aber sonst normal reagierende Pupillen.

Pupillenstörungen

Die Pupillenfunktion kann mithilfe des Pupillenwechselbeleuchtungstests („Swinging-Flashlight-Test") geprüft werden. Bei diesem Test werden abwechselnd das rechte und das linke Auge etwa im Zwei-Sekunden-Takt beleuchtet und die Geschwindigkeit und das Ausmaß der Pupillenreaktion beurteilt. Man spricht von direkter Pupillenlichtreaktion als dem Verhalten des gerade beleuchteten Auges und von konsensueller oder indirekter Pupillenlichtreaktion des Partnerauges. Die Prüfung ergibt typische Befunde (➤ Abb. 3.36), durch die afferente und efferente Pupillenstörungen unterschieden werden können.

MERKE

Mydriasis = Pupillenerweiterung, Miosis = Pupillenverengung, Anisokorie = ungleich weite Pupillen.

Klinik Afferente und efferente Pupillenstörungen

Relative afferente Pupillenstörung Wird die afferente Pupillenbahn z. B. am Sehnerv einseitig geschädigt, ist dies zunächst nicht zu sehen, weil die Pupillen isokor sind. Fällt Licht in das gesunde Auge, verengen sich beide Pupillen. Wenn das von einem Sehnervenschaden betroffene Auge beleuchtet wird, reagieren sie dagegen schwächer, d. h., sie kontrahieren langsamer und werden nicht so eng wie bei Beleuchtung des gesunden Auges, weil im Mittelhirn von der kranken Seite weniger Lichtinformation ankommt (so, als sei es dunkler geworden).

Amaurotische Pupillenstarre Wenn eine Afferenz völlig ausgefallen ist, lässt sich keine Pupillenlichtreaktion über dieses Auge mehr auslösen. Beleuchtet man das Partnerauge, so reagiert die Pupille des blinden Auges konsensuell mit, vorausgesetzt, der efferente Anteil ist intakt. Man spricht in diesem

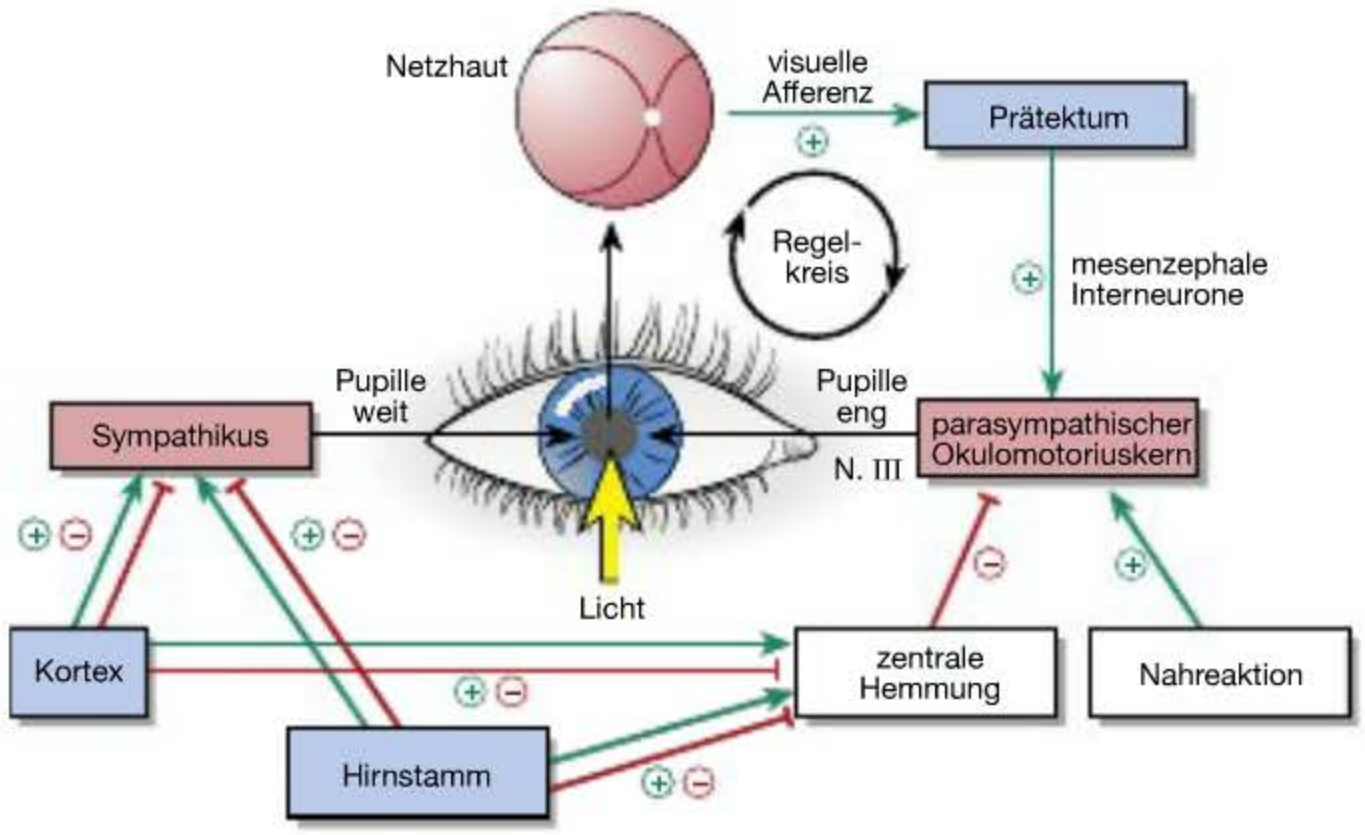


Abb. 3.35 Regelkreis der Pupillenlichtreaktion. Auf den eigentlichen Regelkreis wirken vielfältige kortikale und subkortikale Einflüsse zusätzlich ein. Eine hemmende Wirkung (rote Minuszeichen und Pfeile) auf parasympathische Anteile führt ebenso zu einer Pupillenerweiterung wie eine stimulierende Wirkung (grüne Pluszeichen und Pfeile) auf den Sympathikus. Ein nachlassender Sympathikotonus und ein gesteigerter parasympathischer Einfluss, z. B. eine nachlassende zentrale Hemmung bei Müdigkeit oder infolge bestimmter Drogen, führen zu einer Pupillenverengung.

Fall von einer amaurotischen Pupillenstarre, dem objektiven Beweis einer einseitigen Erblindung.

Horner-Syndrom Ein Ausfall des Sympathikus, der auch den Müller-Oberlidmuskel innerviert, führt zu einer Verengung der Pupille (Miosis) und der Lidspaltenweite (Ptosis). Die Symptome sind Teil des Horner-Syndroms.

Absolute Pupillenstarre Bei Unterbrechung des N. oculomotorius kommt es zur absoluten Pupillenstarre. Die direkte und indirekte Lichtreaktion sowie die Nahreaktion der betroffenen Pupille fallen aus. Bei Schädigung der kurzen Ziliarnerven zwischen Ganglion ciliare und Pupillensphinkter bleibt meist eine verlangsamte „tonische" Nahreaktion der Pupille erhalten. Diese Störung wird Pupillotonie genannt.

Einflüsse auf die Pupillenmuskulatur

Parasympathomimetika und -lytika Direkte Parasympathomimetika (z. B. Pilocarpin) stimulieren die (muskarinergen) Acetylcholinrezeptoren des M. sphincter pupillae und des M. ciliaris. Die Pupille verengt sich, und die Zonulafasern, die die Akkommodation steuern, erschlaffen. Dies kann zu Verschwommensehen und Schmerzen führen. Indirekte Parasympathomimetika (z. B. Physostigmin) hemmen den Abbau des natürlicherweise vorhandenen Acetylcholins. Parasympatholytika (z. B. Atropin und Scopolamin) blockieren die muskarinergen Rezeptoren des Sphinkters und führen zur Pupillenerweiterung (Mydriasis) und zur Aufhebung der Lichtreaktion. Auch die Akkommodation fällt aus.

Sympathomimetika und -lytika Direkte Sympathikomimetika wie Adrenalin führen durch Stimulation der α-Rezeptoren des Pupillendilatators ebenfalls zur Mydriasis, ohne den Ziliarmuskel zu beeinflussen. Indirekt wirkende Sympathomimetika (z. B. Kokain) bewirken Mydriasis, indem sie die Wiederaufnahme von Noradrenalin in die Nervenendigung hemmen oder die Freisetzung des in der Nervenendigung gespeicherten Noradrenalins fördern (z. B. Hydroxyamphetamin). α-Sympatholytika führen zur Pupillenverengung, stimulieren aber im Gegensatz zu den Parasympathomimetika nicht den Ziliarmuskel.

Klinik **Prüfung der sympathischen Innervation des Auges** Mit Kokain-Augentropfen kann man testen, ob die sympathische Innervation des Auges intakt ist. Im Normalfall kommt es durch spontane Aktivität der an der Innervation beteiligten Neurone immer wieder zur Ausschüttung von etwas Noradrenalin. Dies wird hauptsächlich durch Rückresorption aus dem synaptischen Spalt inaktiviert, bevor es die Pupille erweitern kann. Kokain hemmt die Rückresorption und führt zur Konzentrationserhöhung von Noradrenalin im synaptischen Spalt, sodass es schließlich wirksam wird. Wenn die Sympathikusbahn unterbrochen ist (Horner-Syndrom), fehlt die spontane neuronale Aktivität, und Kokain bleibt wirkungslos: Die Pupille erweitert sich nicht.

Lidschlagreflex Der Lidschlag wird durch die Kontraktion des M. orbicularis oculi ausgelöst. Bei kräftigem Lidschlag verengt sich die Pupille (Westphal-Pilcz-Zeichen). Dies beruht auf Faserverbindungen zwischen den Kerngebieten des N. facialis und des N. oculomotorius. Der Lidschlag selbst wird reflektorisch ausgelöst, z. B. durch Austrocknung der Hornhaut, durch grellen Lichteinfall (Blendreflex), durch rasches Annähern ei-

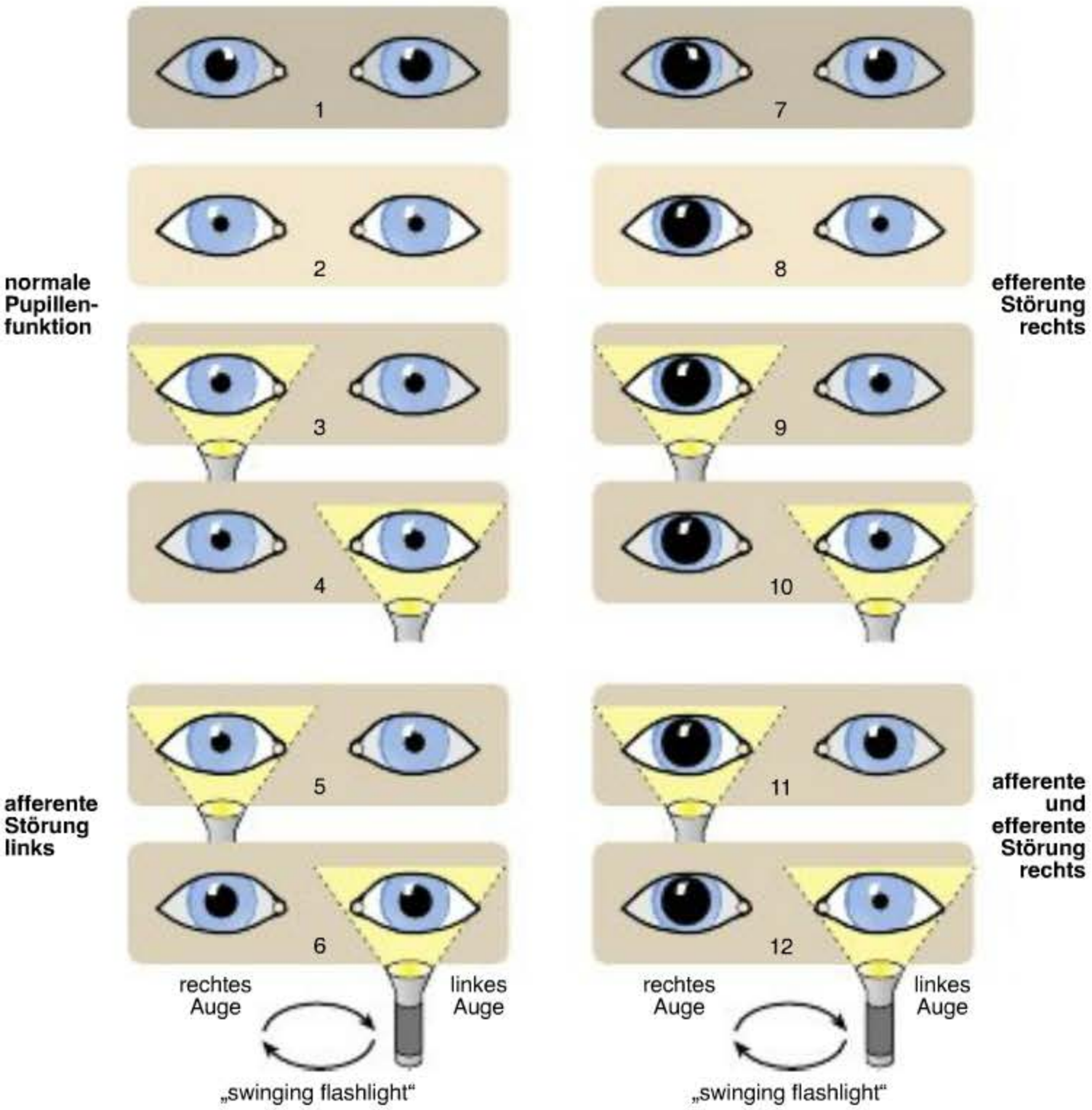


Abb. 3.36 Untersuchung der Pupillen mithilfe des Pupillenwechselbeleuchtungstests („Swinging-Flashlight-Test").
1–4: Normalbefund: Die Pupillen sind im Dunkeln (1) und Hellen (2) gleich weit. Sie reagieren bei Beleuchtung des rechten (3) und linken (4) Auges gleich.
5–6: Störung der Afferenz (Sehnerv, Netzhaut) des linken Auges: Beide Pupillen reagieren besser, wenn das rechte Auge beleuchtet wird (5), im Vergleich zur Beleuchtung des linken Auges (6). Man spricht von einer relativen afferenten Pupillenstörung, in diesem Fall links. Eine solche, allerdings nach wenigen Minuten vorübergehende, afferente Pupillenstörung kann man im Experiment beobachten, nachdem man mit einem Auge etwa eine Minute in helles Licht geschaut hat oder, kontralateral, wenn man ein Auge für etwa 30 Minuten lichtdicht abklebt. Die Ursache dafür liegt in der seitenunterschiedlichen Adaptation der Netzhaut. Würden die Pupillen auf Beleuchtung des linken Auges gar nicht, bei Beleuchtung rechts aber normal reagieren, läge eine amaurotische Pupillenstarre (Amaurose = Erblindung) links vor, die Maximalausprägung einer afferenten Pupillenstörung. Die amaurotische Pupillenstarre ist ein sicherer Beweis dafür, dass ein Auge erblindet ist.
7–10: Störung der Pupillenlichtreaktion rechts: In diesem Fall ist die Efferenz, hier die parasympathische Innervation, gestört. Die Pupillen sind unterschiedlich weit (Anisokorie), was im Hellen, wo die rechte Pupille sich verengen müsste, noch deutlicher wird (8). Wenn sie gar nicht mehr reagiert, spricht man von einer absoluten Pupillenstarre. Die Reaktion der normal reagierenden linken Pupille ist gleich, unabhängig davon, ob sie selbst (direkte Lichtreaktion, 10) oder die rechte Pupille (indirekte oder konsensuelle Lichtreaktion, 9) beleuchtet wird.
11–12: Kombination einer efferenten und einer afferenten Pupillenstörung rechts: Die konsensuelle Lichtreaktion der linken Pupille (11) ist schwächer als die direkte Lichtreaktion. Bei diesem rechten Auge sind möglicherweise N. opticus und N. oculomotorius geschädigt.

nes Gegenstandes an das Auge oder durch Berührung von Horn- oder Bindehaut.

021 Fall: Pupillenfunktion und Augenspiegeln

3.3.4 Augeninnendruck

Die feste Sklera und der Augeninnendruck von etwa 10 bis 21 mmHg bewirken eine Stabilität des Auges, die den dioptrischen Apparat und die Netzhaut in einer konstanten Lage zueinander hält.

Kammerwasser

Der Augeninnendruck hängt von der Menge des laufend gebildeten und abfließenden Kammerwassers ab. Das Kammerwasser wird in den Ziliarfortsätzen hinter der Iris gebildet. Es fließt zwischen Linse und Iris durch die Pupille in die vordere Augenkammer und von dort über das Trabekelwerk im Kammerwinkel durch den Schlemm-Kanal wieder ab. Normalerweise werden etwa 2 µl/min gebildet, entsprechend etwa einem Hundertstel des gesamten Kammerinhalts.

Das Kammerwasser hat zusätzlich die Aufgabe, per Diffusion die nicht vaskularisierten Strukturen des Auges (Linse, Hornhaut und Glaskörper) zu versorgen. Es ist eiweißarm und unterscheidet sich wenig vom Blutplasma, da es aus den Kapillaren der Ziliarfortsätze extrahiert wird.

Tonometrie

Der Augeninnendruck wird mithilfe der Tonometrie bestimmt. Die ältere Methode ist die Impressionstonometrie, bei der ein Stift mit definiertem Gewicht und Durchmesser auf das Auge des liegenden Patienten gelegt wird. Die Tiefe der dadurch bewirkten Eindellung wird gemessen. Die modernere Methode ist die Applanationstonometrie, bei der die Kraft gemessen wird, die benötigt wird, um die Hornhaut bis zu einem bestimmten Kreisdurchmesser abzuflachen.

Klinik Glaukom

Durch eine Abflussbehinderung oder, seltener, durch eine starke Erhöhung der Kammerwasserproduktion steigt der Augeninnendruck an. Eine pathologische Erhöhung des Augeninnendrucks wird Glaukom (grüner Star) genannt. Hält dieser Druck länger an, werden auch die Sehnervenfasern im Bereich der Papilla n. optici komprimiert und gehen dadurch langsam zugrunde. Meist sind zunächst die Fasern der Ganglienzellen betroffen, die das Gesichtsfeld in der mittleren Peripherie versorgen. Da die Sehschärfe in der Regel zunächst intakt bleibt, werden die peripher gelegenen Gesichtsfeldausfälle vom Patienten sehr spät bemerkt.

Pupillenverengende Mittel verbessern den Kammerwasserabfluss, pupillenerweiternde Mittel (z. B. Atropin) verschlechtern ihn. Pupillenerweiternde Medikamente sind deshalb bei Glaukomverdacht strengstens zu meiden.

3.3.5 Signalverarbeitung in der Netzhaut

E. Zrenner

Grundlagen

Aufbau der Netzhaut

Die Netzhaut lässt sich als ein vorgeschobener Gehirnteil mit entsprechenden Nervenzellen und deren Verbindungen betrachten, der mit Lichtsinneszellen (Fotorezeptoren) ausgestattet ist. Beim Wirbeltierauge sind die Fotorezeptoren – von der Glaskörperseite abgewandt – in die Schicht der retinalen Pigmentepithelzellen eingebettet (➔ Abb. 3.37). Die Pigmentepithelzellen sorgen über die Bruch-Membran für den Stoffaustausch zwischen der Aderhaut (Chorioidea) und den gefäßlosen Netzhautschichten (Fotorezeptoren, äußere Netzhautschicht). Der weitere Aufbau der Netzhaut wird in ➔ Abb. 3.37 deutlich.

Fotorezeptoren

Häufigkeit und Verteilung Die menschliche Netzhaut besitzt etwa 120 Millionen dämmerungsempfindliche Stäbchenrezeptoren und etwa 6 Millionen tageslichtempfindliche Zapfenrezeptoren (➔ Abb. 3.37 und ➔ Tab. 3.4).

- Die Zapfendichte ist in der Fovea centralis (Durchmesser ca. 1,5 mm) und der Foveola (Vertiefung in der Fovea centralis mit einem Durchmesser von ca. 0,3 mm) am höchsten (➔ Abb. 3.39b). Dadurch ist die räumliche Auflösung in diesem Bereich am besten. Zum Lesen ist ein Gesichtsfeld von etwa 6 Sehwinkelgrad Breite und 3 Sehwinkelgrad Höhe erforderlich.
- Die meisten der für das Dämmerungssehen notwendigen Stäbchen finden sich parafoveal bei etwa 15–20 Sehwinkelgrad. Deshalb betrachten Astronomen lichtschwache Sterne nicht mit der Foveola, sondern mit einem parafovealen Bereich.

Aufbau Stäbchen und Zapfen bestehen aus einem Innensegment, einem dünnen Zilium und einem Außensegment. Im Außensegment beider Rezeptoren befinden sich geldrollenähnlich angeordnet einige tausend kleine Membranscheibchen (➔ Abb. 3.38a), die täglich erneuert werden. Die obersten 100 Scheibchen werden von den Pigmentepithelzellen phagozytiert, am Zilium wachsen neue Scheibchen nach. Bei den Zapfen stehen die Scheibchen noch mit der äußeren Zellmembran in Verbindung und stellen eher eingefaltete Membrantaschen dar, bei den Stäbchen haben sie sich voll abgelöst. Jedes der etwa 16 nm dicken Membranscheibchen kann ca. 10 000 Rhodopsinmoleküle, den eigentlichen Sehfarbstoff, tragen.

Sehfarbstoff

Rhodopsin Der Sehfarbstoff (Rhodopsin, „Sehpurpur") besteht aus dem Opsin mit seinen in 7 α-Helizes angeordneten 348 Aminosäuren und dem darin eingeschlossenen Retinal (in ➔ Abb. 3.38a rot zwischen aufgeschnittenen Helizes dargestellt). Unterschiedliche Sehfarbstoffe (s. u.) unterscheiden sich durch die Aminosäuresequenz des Opsins. Das 11-cis-Retinal (➔ Abb. 3.38b) entsteht als Aldehyd des Vitamins A_1, das auf dem Blutweg über die Pigmentepithelzellen antransportiert wird. Dazu dient das wasserlösliche zelluläre Retinalaldehyd-bindende Protein (CRALBP), das für den Transport von 11-cis-Retinal von und zur Leber verantwortlich ist.

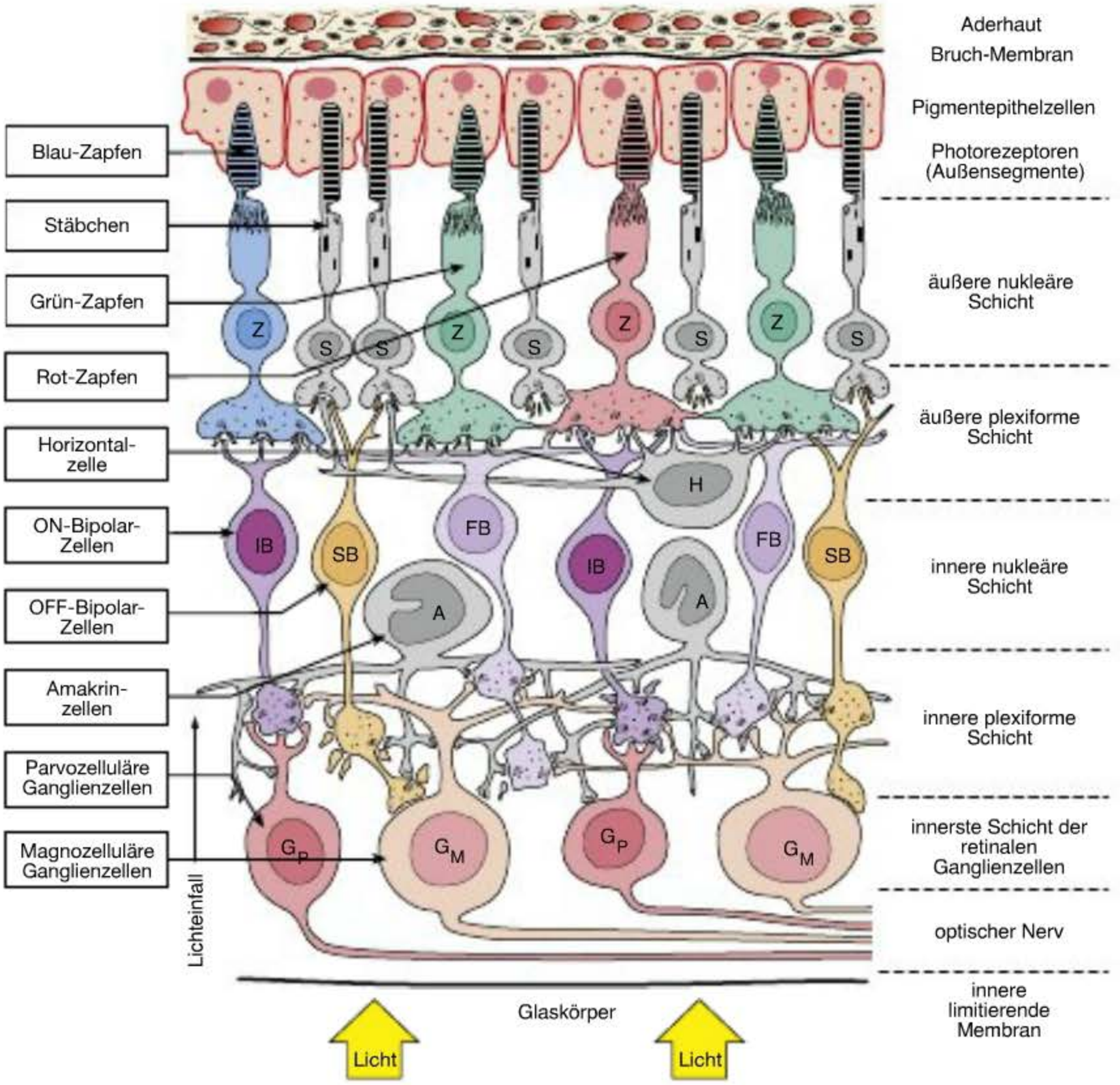


Abb. 3.37 Aufbau und neuronale Verschaltung der Netzhaut (Schema). Zapfen (Z) und Stäbchen (S) sind über verschiedene Bipolarzellen (flache Bipolarzellen, FB; invaginierende Bipolarzellen, IB; Stäbchen-Bipolarzellen, SB) als erste Neurone mit den Ganglienzellen des magnozellulären Systems (G_M, helligkeitscodierende Neurone) und des parvozellulären Systems (G_P, farbcodierende Neurone) als zweite Neurone verbunden (s. a. ➤ Tab. 3.5). Die Fotorezeptoren sind zusätzlich über Horizontalzellen (H) oder über Amakrinzellen (A) querverschaltet. Es kommen sowohl elektrotonische „Gap Junctions" (z. B. zwischen Zapfen und Stäbchen in der äußeren plexiformen Schicht) als auch chemische Synapsen (z. B. in der inneren plexiformen Schicht) in der Netzhaut vor. Die Kerne der Fotorezeptoren bilden die äußere nukleäre Schicht, die der Bipolarzellen, Horizontalzellen, Amakrinzellen die innere nukleäre Schicht, während die Ganglienzellen, deren Axone den N. opticus bilden, die innerste Schicht der retinalen Neurone darstellen. Die Außensegmente der Fotorezeptoren stehen in innigem Kontakt mit den Pigmentepithelzellen. Die äußeren Schichten der Netzhaut werden „per diffusionem" über die Aderhaut ernährt. Die inneren Schichten besitzen ein eigenes Kapillargeflecht.

Tab. 3.4 Charakteristika von Stäbchen und Zapfen.

Kriterium	Stäbchen	Zapfen
Anzahl	120 Millionen	6 Millionen
Lichtempfindlichkeit	dämmerungsempfindlich	tageslichtempfindlich
höchste Dichte	parafoveal bei 15–20 Sehwinkelgrad	Foveola
Funktion	Dämmerungssehen	Tagessehen, Farbensehen

Retinoid-Stoffwechsel Der Retinoid-Stoffwechsel stellt sicher, dass in den Außensegmenten der Fotorezeptoren stets ausreichend Rhodopsin vorhanden ist. Dies erfordert effiziente Transportmechanismen zwischen retinaler Pigmentepithelzelle und Außensegment der Stäbchen (➤ Abb. 3.38c).

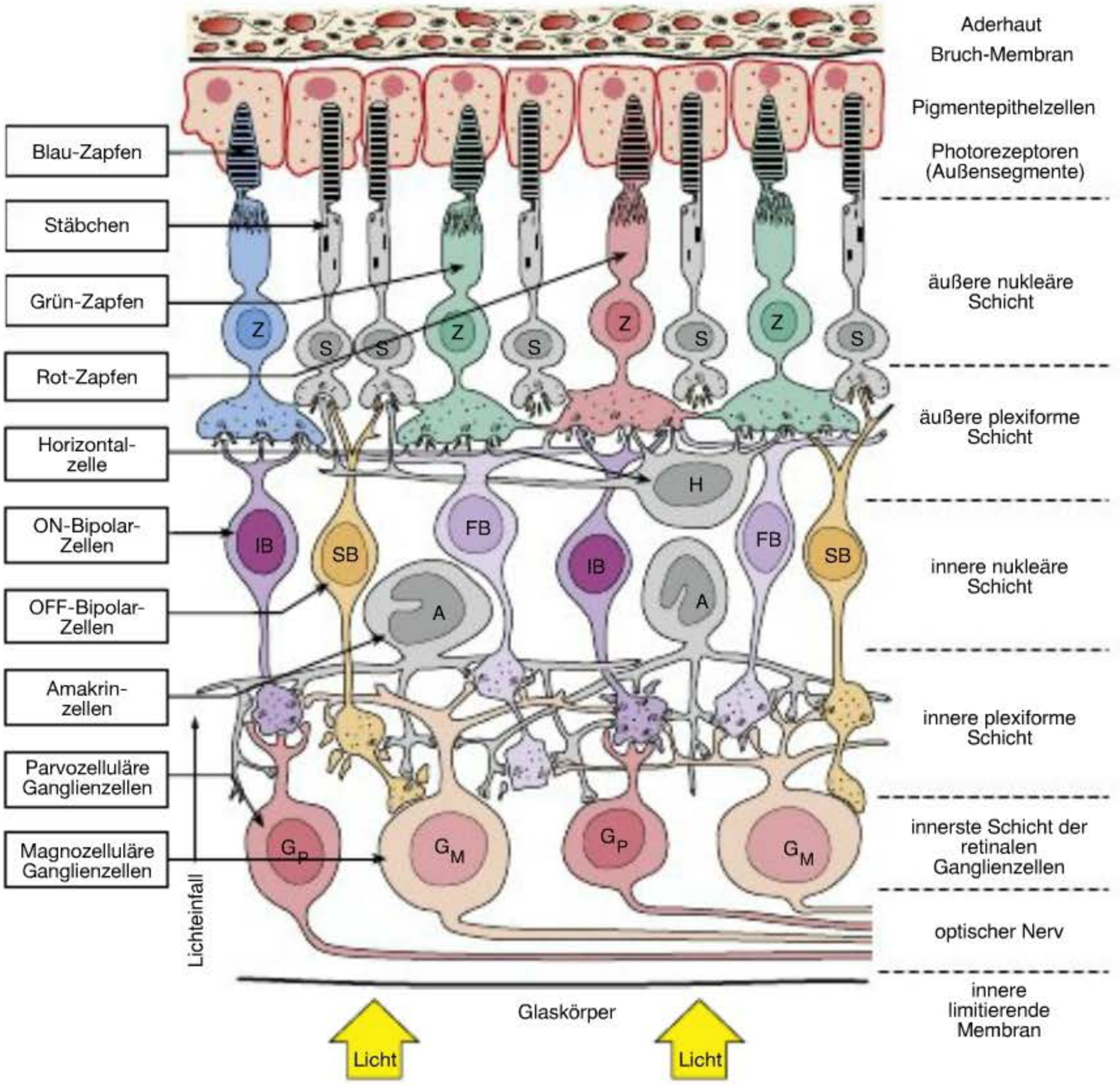


Abb. 3.37 Aufbau und neuronale Verschaltung der Netzhaut (Schema). Zapfen (Z) und Stäbchen (S) sind über verschiedene Bipolarzellen (flache Bipolarzellen, FB; invaginierende Bipolarzellen, IB; Stäbchen-Bipolarzellen, SB) als erste Neurone mit den Ganglienzellen des magnozellulären Systems (G_M, helligkeitscodierende Neurone) und des parvozellulären Systems (G_P, farbcodierende Neurone) als zweite Neurone verbunden (s. a. ➤ Tab. 3.5). Die Fotorezeptoren sind zusätzlich über Horizontalzellen (H) oder über Amakrinzellen (A) querverschaltet. Es kommen sowohl elektrotonische „Gap Junctions" (z. B. zwischen Zapfen und Stäbchen in der äußeren plexiformen Schicht) als auch chemische Synapsen (z. B. in der inneren plexiformen Schicht) in der Netzhaut vor. Die Kerne der Fotorezeptoren bilden die äußere nukleäre Schicht, die der Bipolarzellen, Horizontalzellen, Amakrinzellen die innere nukleäre Schicht, während die Ganglienzellen, deren Axone den N. opticus bilden, die innerste Schicht der retinalen Neurone darstellen. Die Außensegmente der Fotorezeptoren stehen in innigem Kontakt mit den Pigmentepithelzellen. Die äußeren Schichten der Netzhaut werden „per diffusionem" über die Aderhaut ernährt. Die inneren Schichten besitzen ein eigenes Kapillargeflecht.

Tab. 3.4 Charakteristika von Stäbchen und Zapfen.

Kriterium	Stäbchen	Zapfen
Anzahl	120 Millionen	6 Millionen
Lichtempfindlichkeit	dämmerungsempfindlich	tageslichtempfindlich
höchste Dichte	parafoveal bei 15–20 Sehwinkelgrad	Foveola
Funktion	Dämmerungssehen	Tagessehen, Farbensehen

Retinoid-Stoffwechsel Der Retinoid-Stoffwechsel stellt sicher, dass in den Außensegmenten der Fotorezeptoren stets ausreichend Rhodopsin vorhanden ist. Dies erfordert effiziente Transportmechanismen zwischen retinaler Pigmentepithelzelle und Außensegment der Stäbchen (➤ Abb. 3.38c).

Abb. 3.38 Fotorezeptoren und Retionoid-Stoffwechsel (Schema).
a Das Außensegment der Stäbchen besteht aus zahlreichen übereinander geschichteten Membranscheiben (Vergrößerung rechts oben), in welche das Rhodopsinmolekül eingelagert ist. Im Inneren des in 7 α-Helizes angeordneten Opsins ist an Lysin-196 das Retinal angekoppelt, hier in der 11-cis-Form. Beide zusammen bilden das Rhodopsin.
b Nach Belichtung wandelt sich das 11-cis-Retinal in das all-trans-Retinal (Isomerisation) und schließlich in das all-trans-Retinol (Vitamin A) um.
c Der Retinoid-Stoffwechsel zwischen Fotorezeptorzelle und retinalem Pigmentepithel [3.13]: 11-cis-Retinal (11-cis-Ral) wird durch Licht (hv) innerhalb von Pikosekunden in das Stereoisomer all-trans-Retinal umgewandelt (t-Ral) und dabei das aktive Fotoprodukt Metarhodopsin II (Rh*) gebildet, das seinerseits den Fototransduktionsprozess in Gang setzt. Ein ATP-bindender Kassettentransporter (ABCR) bewegt das all-trans-Retinal durch die Membran des Scheibchens in das Zytosol des Außensegments. Die all-trans-Retinol-Dehydrogenase (RDH) katalysiert die Reduktion des all-trans-Retinals (t-Ral) in all-trans-Retinol (t-Rol), das mithilfe eines Interfotorezeptor-Retinoid-bindenden Proteins (IRBP) durch den subretinalen Raum hindurch in die Pigmentepithelzelle geschleust wird. Dort wird es mithilfe der Lecithin-Retinol-Acyltransferase (LRAT) verestert. All-trans-Retinylester (t-RE) wird mithilfe einer Isomerohydrolase (IMH) in 11-cis-Retinol (11-Rol) transformiert und wiederum in Esterform gespeichert oder durch eine 11-cis-Retinoldehydrogenase (11-RDH) zu 11-cis-Retinal (11-cis-Ral) umgewandelt. Dieses wiederum diffundiert mithilfe des Interfotorezeptor-Retinoid-bindenden Proteins (IRBP) in den Fotorezeptor und verbindet sich wieder mit Opsin. Dadurch ist das Sehpigment wieder regeneriert und steht für eine erneute, durch Licht induzierte Aktivierung zur Verfügung. In der Pigmentepithelzelle gibt es ein wasserlösliches zelluläres Retinalaldehyd-bindendes Protein (CRALBP), das für den Transport von und zur Leber verantwortlich ist, unterstützt durch das zelluläre retinolbindende Protein (CRBP).

Klinik Netzhauterkrankungen

Erbliche Erkrankungen

Punktmutationen oder Deletionen können in fast jedem Protein des Retinoid-Stoffwechsels zu hereditären Netzhauterkrankungen führen:

- Retinitis pigmentosa: Rezessive und dominante Formen der Retinitis pigmentosa werden durch Mutationen und Deletionen im Rhodopsin oder auch im CRALBP, im CRBP oder im LRAT hervorgerufen.
- Nachtblindheit: Nachtblindheit kann z. B. durch bestimmte Mutationen im Rhodopsin oder im 11-RDH hervorgerufen werden.
- Zapfendystrophien: Die Makula betreffende Zapfendystrophien werden häufig durch Mutationen im ABCR-Gen (Stargardt-Makuladegeneration) oder auch durch Mutationen in Enzymen oder Kanälen der Fototransduktionskaskade (➤ Abb. 3.40; Phosphodiesterase, Kationenkanal und viele andere) hervorgerufen.
- Kongenitale Blindheit: Eine Mutation im RPE65, das die Isomerase (IMH in ➤ Abb. 3.38c) steuert, ist verantwortlich für kongenitale Blindheit (Leber-kongenitale Amaurose). Hierfür wurden inzwischen im Tiermodell erfolgreich gentherapeutische Strategien entwickelt, die das Wildtyp-Gen in die Pigmentepithelzelle einschleusen, bei Beagle-Hunden das IMH aktivieren und somit die hereditär bedingte Unterbrechung der Regeneration des Retinoid-Stoffwechsels beseitigen. Es ist zu erwarten, dass die zunehmende Kenntnis der Veränderungen in den zellulären Mechanismen es erlaubt, gezielt Therapieansätze auch für erbliche Netzhautdegenerationen zu erzeugen.

Vitamin-A-Mangel Bei Vitamin-A-Mangel kommt es nach einiger Zeit insbesondere in den Stäbchen zu Sehfarbstoffmangel und damit zur Nachtblindheit (Nyktalopie).

Skotopisches Sehen In Lösung gebracht, sieht der Sehfarbstoff purpurfarben aus, weil Rhodopsin bläulich grünes Licht besonders gut absorbiert und nur das rote Licht sowie einen Blauanteil reflektiert. Eine Rhodopsinlösung hat ein Absorptionsmaximum im sichtbaren Bereich bei etwa 500 nm und entspricht damit der Empfindlichkeit der Stäbchen. Da das Dämmerungssehen (skotopisches Sehen) durch die Stäbchen vermittelt wird, liegt die höchste Empfindlichkeit des dunkeladaptierten Auges im blaugrünen Spektralbereich bei 500 nm (➤ Abb. 3.39a).

Photopisches Sehen Für das Sehen bei Tageslicht wurden unterschiedliche Sehfarbstoffe in den Zapfen gefunden, wobei immer nur eine Sorte Sehfarbstoff in einem bestimmten Zapfentyp vorkommt (trichromatisches System). Es gibt Zapfen mit je einem Maximum der Absorption bei 440 nm („Blauzapfen"), bei 535 nm („Grünzapfen") und bei 567 nm („Rotzapfen") – also 3 verschiedene Zapfentypen mit unterschiedlichen spektralen Empfindlichkeiten. Molekulargenetische Untersuchungen haben ergeben, dass sich die spektral unterschiedlichen Sehfarbstoffe lediglich in der Aminosäuresequenz des Opsinmoleküls unterscheiden.

MERKE

Die Existenz von Fotorezeptoren mit unterschiedlichen spektralen Absorptionseigenschaften ist Voraussetzung für das Farbensehen.

Die 3 Zapfentypen unterscheiden sich auch in der Häufigkeit ihres Vorkommens und in ihrer Verteilung auf der Netzhaut. Sie sind am dichtesten in der Foveola, deren Durchmesser ca. 1,3 Sehwinkelgrad beträgt: Im Zentrum der Netzhaut befinden sich etwa 70 000 Rot- und Grünzapfen pro Quadratmillimeter (➤ Abb. 3.39b). Ihre Dichte nimmt mit zunehmender Entfernung von der Foveola zuerst sehr stark, dann nur noch langsam ab. Die insgesamt nicht so häufigen Blauzapfen (➤ Abb. 3.39c) stehen bei etwa 2 Sehwinkelgrad retinaler Exzentrizität am dichtesten zusammen und nehmen dann ebenfalls zur Peripherie hin ab.

Zum Vergleich der Dimension „Sehwinkelgrad": In mittlerer Entfernung erscheint uns der Vollmond als eine Scheibe von ca. 0,5 Sehwinkelgrad.

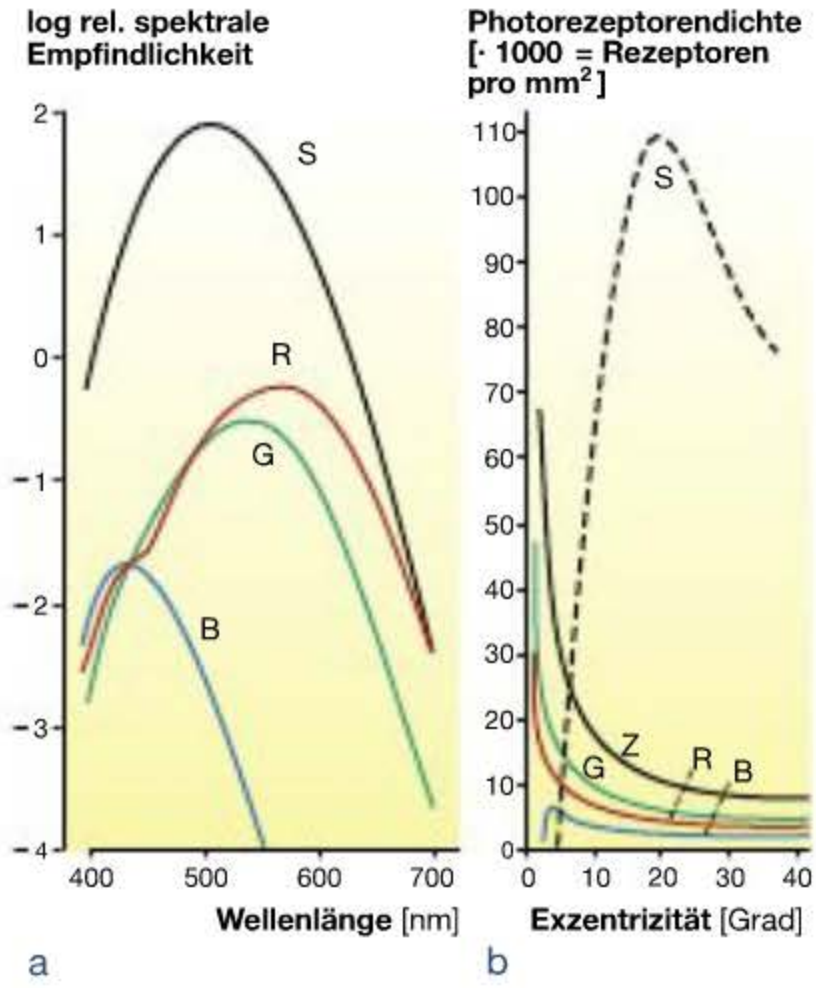


Abb. 3.39 Spektrale Empfindlichkeit und Verteilung der Fotorezeptoren.
a Die Sehpigmente der rotempfindlichen (R), grünempfindlichen (G) und blauempfindlichen (B) Zapfen sind am empfindlichsten bei 567, 535 und 440 nm, während das hochempfindliche Stäbchensystem (S) ein Maximum bei etwa 500 nm besitzt.
b Die Verteilung der Zapfenrezeptoren: Die Gesamthäufigkeit (Z) der Zapfen nimmt zur Netzhautperipherie ab. In der Foveola gibt es die meisten rot- und grünempfindlichen Zapfen, aber keine blauempfindlichen, die am häufigsten bei etwa 2–5° Exzentrizität (Abweichung von der Fixationsachse in Grad) zu finden sind. Stäbchenrezeptoren haben ihr Maximum bei ca. 15–20° Exzentrizität.
c Schematisiertes Mosaik der 3 Zapfentypen in der zentralen Netzhaut.

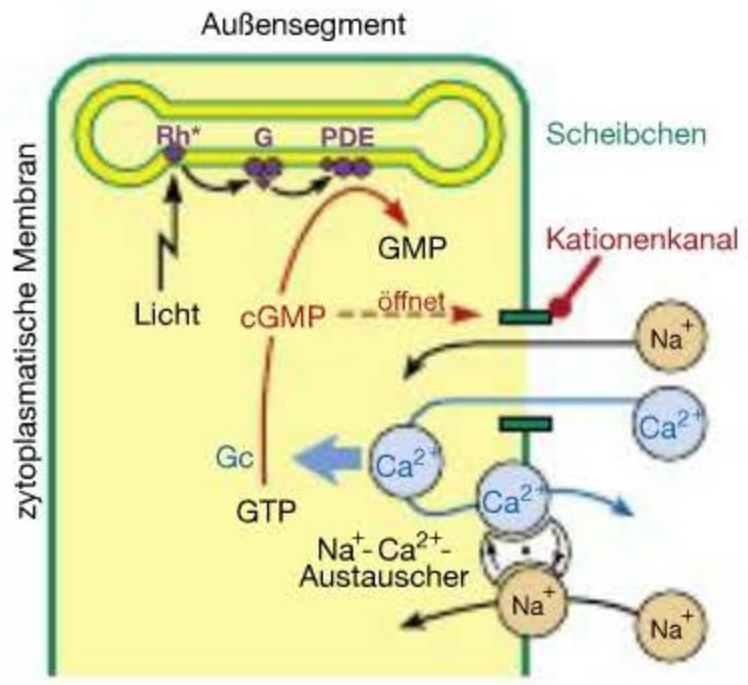


Abb. 3.40 Fototransduktion. Im Dunkeln hält das zyklische Guanosinmonophosphat (cGMP) die Kationenkanäle (permeabel für Na^+ und Ca^{2+}) der zytoplasmatischen Membran im Außensegment der Fotorezeptoren geöffnet. Fällt Licht ein, wird Rhodopsin (Rh*) aktiviert, das seinerseits über ein Guanosin-bindendes Protein (G) eine Phosphodiesterase (PDE) aktiviert. Diese baut cGMP ab, sodass sich die Kationenkanäle als Folge der Belichtung innerhalb weniger Millisekunden schließen. Es strömt weniger Na^+ in die Zelle, und es kommt zu einer Hyperpolarisation. Da im Dunkeln aber auch Ca^{2+} durch den Kanal einströmt, wird nach Belichtung auch das intrazelluläre Ca^{2+} reduziert, da der Na^+/Ca^{2+}-Austauscher weiterarbeitet. Der nach einigen 100 ms reduzierte Ca^{2+}-Spiegel stellt ein „Anpassungssignal" dar, das über die Aktivierung einer Guanylatcyclase (Gc) wieder zur Erhöhung der cGMP-Konzentration führt. Dadurch öffnen sich die Kationenkanäle konzentrationsabhängig wieder. Das Ca^{2+}-vermittelte Signal dient also auch einem Helligkeitsanpassungsprozess der Lichtadaptation.

Entstehung und Weiterleitung der Erregung

Phototransduktion

Aktivierung von Rhodopsin Ein durch Lichtquanten aktiviertes Rhodopsinmolekül (Rh*) bildet einen Komplex mit dem sog. Transducin, einem GTP-bindenden Protein (G). Dieser Komplex aktiviert eine inaktive Phosphodiesterase (PDE), die ihrerseits zyklisches Guanosinmonophosphat (cGMP) zu GMP hydrolysiert (➤ Abb. 3.40).

Schließung der Kationenkanäle Im Dunkeln hält cGMP die Kationenkanäle in der zytoplasmatischen Membran offen (Dunkelstrom). Der lichtinduzierte Abbau des cGMP erhöht den Widerstand der Membran und vermindert Na^+ und Ca^{2+} im Inneren des Außensegments. Nach einer kurzen Latenzzeit von einigen Millisekunden kommt es nach Belichtung zu einer Hyperpolarisation. Diese Hyperpolarisation reduziert die Glutamatfreisetzung aus dem Innensegment und bewirkt dadurch eine Potenzialveränderung an den postsynaptischen Bipolar- und Horizontalzellen (➤ Abb. 3.37).

Die Amplitude der Hyperpolarisation ist umso größer, je stärker der Lichteinfall ist, also je mehr Kationenkanäle durch die Kaskade der Fototransduktion geschlossen werden. Interessanterweise ist ein einziges aktiviertes Rhodopsinmolekül in

der Lage, viele Phosphodiesterasemoleküle zu aktivieren und damit im Sinne eines Verstärkungsprozesses viele hunderte von Kationenkanälen zu schließen.

Aktivierung der Guanylatcyclase Durch die Kationenkanäle gelangen nicht nur Na^+-Ionen in die Zelle, sondern auch Ca^{2+}-Ionen. Nach Belichtung verringert sich daher auch die intrazelluläre Ca^{2+}-Konzentration, da der Na^+/Ca^{2+}-Austauscher in der Plasmamembran weiterarbeitet und Ca^{2+} nach extrazellulär transportiert. Die reduzierte Ca^{2+}-Konzentration führt durch Aktivierung der Guanylatcyclase zur Synthese von cGMP. Die Kationenkanäle öffnen sich wieder, und der durch Licht angestoßene Prozess wird beendet.

Helladaptation Bei Dauerbelichtung wird dieser Mechanismus sehr stark aktiviert. Viele Kationenkanäle bleiben geschlossen, und die Fotorezeptoren werden im Sinne einer Helladaptation unempfindlicher. Bei Helladaptation treten also verschiedene Mechanismen in Aktion, die die Empfindlichkeit des Gesamtsystems reduzieren:

- Die Pupille verengt sich (➔ Abb. 3.36),
- der Sehfarbstoff bleicht aus, d. h., die Konzentration aktivierbarer Rhodopsinmoleküle wird vermindert,
- die Aktivierbarkeit der Guanylatcyclase ist durch hohen Verbrauch reduziert,
- die Transmitteraktivität der Synapse wird durch die verstärkte Hyperpolarisation am Innensegment herabgesetzt.

Rezeptorpotenziale Die elektrische Antwort von Zapfen verläuft rascher als die der Stäbchen (➔ Abb. 3.41a). Auf eine initial überschießende Hyperpolarisierung folgen eine tonische Komponente während der Dauer des Lichteinfalls (grauer Balken in ➔ Abb. 3.41a) und eine Depolarisierung nach Beendigung der Belichtung. Die Antwort der Stäbchen hingegen ist sehr viel langsamer, auch eine deutliche Depolarisation der Antwort beim Abschalten des Lichts fehlt. Daraus ergibt sich, dass die Frequenz intermittierenden Lichts, das das Stäbchensystem aufzulösen vermag, sehr viel niedriger ist (ca. 25 Hz beim Menschen) als die Grenzfrequenz, die das Zapfensystem aufzulösen vermag (ca. 60 Hz).

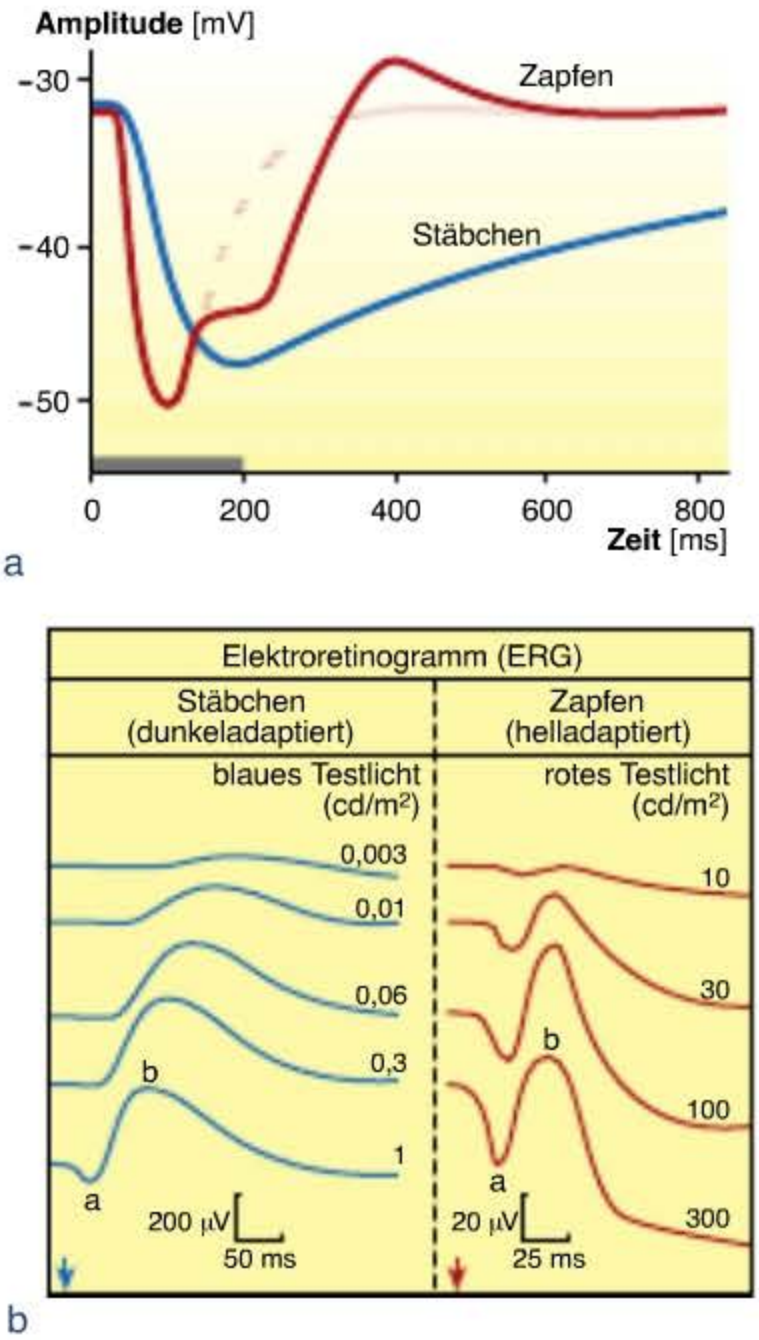


Abb. 3.41 Rezeptorpotenziale und Elektroretinogramm.
a Die elektrische Antwort der Zapfen- und der Stäbchen-Fotorezeptoren auf Licht (grauer Balken = Lichtzeitdauer) bei Kaltblütern. Die Prozesse laufen langsamer ab als bei Warmblütern.
b In dem von der Kornea abgeleiteten Elektroretinogramm (ERG) des Menschen lassen sich nach Dunkeladaptation Stäbchenantworten (links) ableiten, nach Helladaptation Zapfenantworten (rechts). Positive Potenziale sind als positive Ausschläge nach oben, negative Potenziale als Ausschlag nach unten, der Moment der Lichtreizung ist durch die Pfeile dargestellt. Die Amplitude wächst mit zunehmender Belichtungsstärke, die Latenz zwischen Reiz und Antwortmaximum verkürzt sich dabei. Weitere Erläuterungen s. Text [3.14].

Elektroretinogramm

In der klinischen Diagnostik unklarer Sehstörungen spielt das Elektroretinogramm eine wichtige Rolle. Mit Kontaktlinsen-Elektroden lassen sich nach Belichtung von der Kornea elektrische Feldpotenziale ableiten, die das Elektroretinogramm (ERG) bilden (➔ Abb. 3.41b).

Stäbchenantwort Nach 30-minütiger Dunkeladaptation wird die elektrische Antwort von den Stäbchen dominiert. Schwaches blaues Testlicht (in Candela/m^2) erzeugt eine kleine positive Antwort, die b-Welle. Sie spiegelt die Aktivität der depolarisierenden On-Bipolarzellen (➔ Abb. 3.37) nach Belichtung wider. Durch die radiäre Ausrichtung der beteiligten Zellen sind die Summenantworten ihrer lokalen Stromflüsse als Feldpotenziale von der Kornea ableitbar. Ihre Amplitude wächst mit zunehmender Testleuchtdichte an, wobei sich ihre Latenz gleichzeitig verkürzt. Die Amplitude der b-Welle erreicht im Dunkeln Werte von mehreren hundert Mikrovolt. Bei höheren Testleuchtdichten kann vor der b-Welle eine kleine negative Komponente aus den äußeren Netzhautschichten der Fotorezeptoren (negative initiale Flanke der Rezeptorantwort, ➔ Abb. 3.41b), die a-Welle, abgeleitet werden.

Zapfenantwort Wird das Auge in einer hell erleuchteten Halbkugel einige Minuten hell adaptiert, lassen sich die Zapfenantworten ableiten. Entsprechend der geringeren Zahl von Zapfen sind auch die Amplituden etwa 10-mal kleiner. Die Latenz zwischen dem Beginn des Lichtreizes und der folgenden Ausprägung der Antworten ist wegen der schnelleren Reaktion der Zapfen kürzer (➔ Abb. 3.41b). Bei lang dauernden Lichtreizen kann man eine sich langsam entwickelnde c-Welle be-

obachten, an deren Entstehung das Pigmentepithel beteiligt ist. Beim Abschalten des Lichtreizes generieren die Off-Neurone (s. u.) eine kleine d-Welle im Elektroretinogramm.

Klinik Retinographie bei degenerativen Netzhauterkrankungen

Bei degenerativen Erkrankungen der Netzhaut sind deren elektrische Antworten vermindert (➔ Abb. 3.50). Die Elektroretinographie erlaubt sehr genaue Messungen der retinalen Lichtempfindlichkeit, sie ermöglicht die Differenzierung der Funktion von Stäbchen und Zapfen und ist deshalb insbesondere bei der Abklärung von heredodegenerativen Netzhauterkrankungen, Intoxikationen und vaskulären Erkrankungen von Bedeutung.

Verarbeitung der elektrischen Signale in der Netzhaut

Die Netzhaut: ein Rechenwerk

Zwischen den Fotorezeptoren und den Axonen der Ganglienzellen, die den optischen Nerv bilden, findet eine erhebliche neuronale Verarbeitung statt (➔ Abb. 3.42).

Zapfenmechanismus Bipolarzellen bohren sich mit ihrem dendritischen Fortsatz in die Füßchen der Zapfeninnensegmente hinein (invaginierende Bipolarzelle, IB), oder sie bilden nur eine flache Synapse (flache Bipolarzelle, FB). Invaginierende Bipolarzellen depolarisieren nach Belichtung der vorangeschalteten Zapfen und bilden den „On-Kanal". Da die nachgeschaltete Ganglienzelle nach Depolarisierung vermehrt Aktionspotenziale erzeugt, wird sie auch On-Ganglienzelle genannt (➔ Abb. 3.42b, unten). Flache Bipolarzellen werden hingegen nach Belichtung hyperpolarisiert und stellen den „Off-Kanal" dar. Sie hemmen nach Belichtung der vorangeschalteten Zapfen die Bildung von Aktionspotenzialen in der nachgeschalteten Ganglienzelle. Diese wird daher als Off-Ganglienzelle bezeichnet (➔ Abb. 3.42b, oben). Interessanterweise sind bereits die synaptischen Verbindungen in der inneren plexiformen Schicht der Netzhaut (IPL) in entsprechende Schichten getrennt (➔ Abb. 3.42a, links). Während in der distalen Schicht a die Verschaltung der FB-Bipolarzellen auf die Off-Ganglienzellen stattfindet, werden in der proximalen Schicht b der IPL die On-Ganglienzellen versorgt.

Die Horizontalzellen vermitteln einen Rückkoppelungsmechanismus zwischen den Fotorezeptoren. Sie dienen damit u.a. der Einstellung des Helligkeitsbereichs und der Bildung rezeptiver Felder. Bei den höheren Wirbeltieren werden sie durch Licht ausschließlich hyperpolarisiert, bei den niederen Wirbeltieren abhängig von der Wellenlänge de- oder hyperpolarisiert.

Stäbchenmechanismus Bei den Stäbchen sind die Verhältnisse anders (➔ Abb. 3.42a, rechts). Sie besitzen nur einen Typ von Bipolarzellen (Stäbchen-Bipolarzelle, SB). Die Verschaltung auf Ganglienzellen, die durch Licht gehemmt werden (Off-Ganglienzellen), und solche, die durch Licht erregt werden (On-Ganglienzellen), findet über unterschiedliche Typen von Interneuronen (Amakrinzellen) statt, die A-II- bzw. A-13-Amakrinzellen. Die Amakrinzellen (➔ Abb. 3.37) kommen in der Vertebratennetzhaut in mehr als 20 Variationen vor, mit unterschiedlichen Transmittern, Synapsenstrukturen und Verschaltungen. Sie spielen u.a. eine wichtige Rolle für das Bewegungssehen, die Auflösung intermittierender Reize und die Verschaltung der rezeptiven Felder der Ganglienzellen.

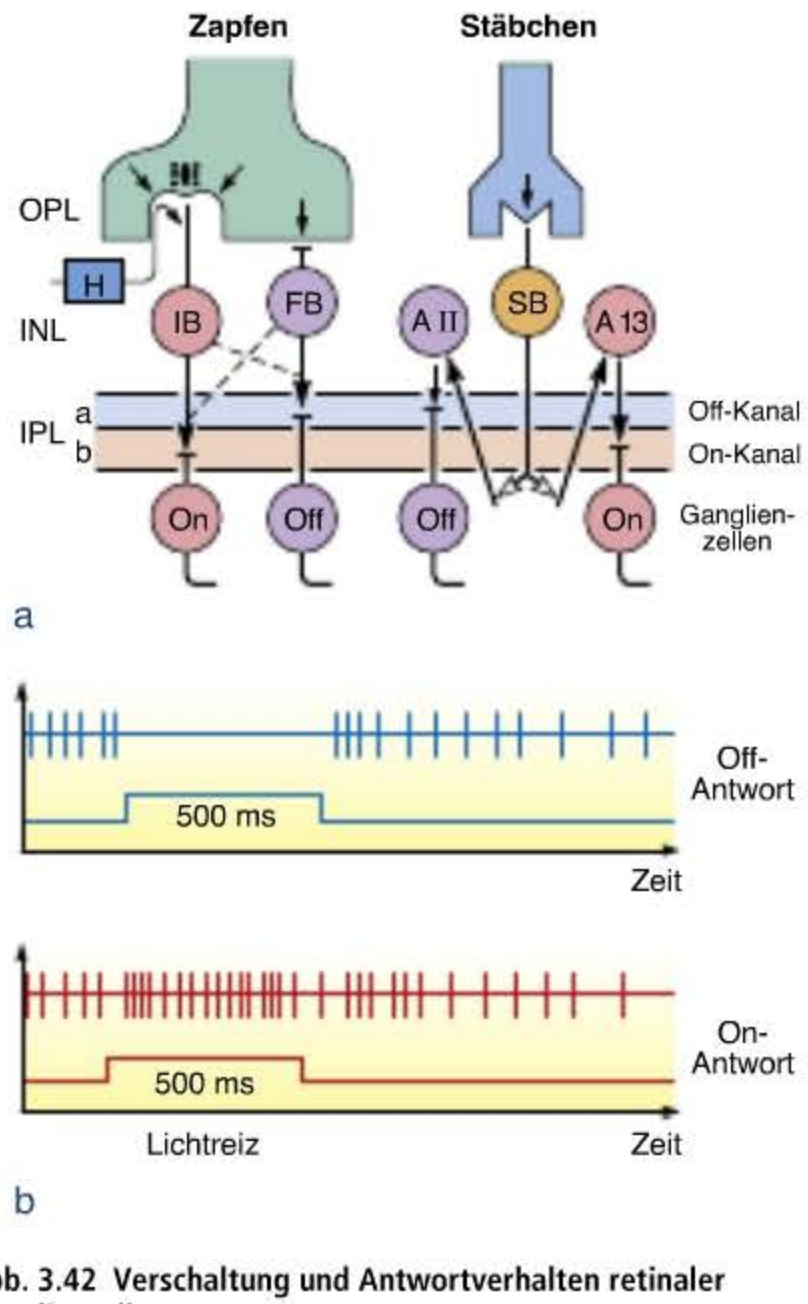


Abb. 3.42 Verschaltung und Antwortverhalten retinaler Ganglienzellen.

a On-Neurone depolarisieren nach Belichtung der vorgeschalteten Zapfen über invaginierende Bipolarzellen (IB), während Off-Neurone (die nach Belichtung hyperpolarisieren) über flache Bipolarzellen (FB) versorgt werden. Im Stäbchenmechanismus findet die Vorzeichenumkehr über zwei verschiedene Typen von Amakrinzellen statt (A II und A 13), die ihrerseits von einer einzigen Stäbchen-Bipolarzelle (SB) versorgt werden. OPL = äußere plexiforme Schicht; INL = innere nukleäre Schicht; IPL = innere plexiforme Schicht, mit Synapsenschicht der Off-Neurone (IPL a) und der On-Neurone (IPL b). Über Fortsätze in der invaginierenden Synapse modulieren die Horizontalzellen (H) die Weiterleitung der Lichtantwort [3.15].

b Als einzige Zellen in der Netzhaut antworten die Ganglienzellen mit Entladungen von Aktionspotenzialserien. In Off-Neuronen wird die Spontanentladung der Aktionspotenziale durch Belichtung (hier 500 ms lang) unterdrückt, in On-Neuronen verstärkt.

Rezeptive Felder

MERKE

Das rezeptive Feld ist derjenige Netzhautbezirk, über den ein bestimmtes Neuron erregt oder gehemmt werden kann.

Die rezeptiven Felder sind konzentrisch angeordnet: Das Zentrum wird von einem ringförmigen Umfeld umgeben. Innerhalb eines rezeptiven Felds können Bezirke mit unterschiedlichen Antwortcharakteristiken vorkommen. In den Ganglienzellen werden die verschiedenen Antworteigenschaften des rezeptiven Felds (Erregung oder Hemmung) räumlich summiert. Dabei sind farbantagonistisch organisierte Ganglienzellen (farbcodierende Neurone, parvozelluläres System) und nicht farbantagonistisch organisierte Ganglienzellen (helligkeitscodierende Neurone, magnozelluläres System) zu unterscheiden (➤ Tab. 3.5).

Farbcodierende Neurone

Antwortverhalten Wenn die Rotrezeptoren im Zentrum eines rezeptiven Felds einer farbantagonistisch organisierten Ganglienzelle (Gc) belichtet werden, wird die Ganglienzelle über erregende Interneurone (IN_1) erregt (Depolarisation, ➤ Abb. 3.43a) – und zwar so lange, wie rotes Licht auf das Zentrum fällt. Grünes Licht, das auf die Grünrezeptoren des Umfelds im rezeptiven Feld auftrifft, hemmt die Ganglienzelle über andere Interneurone (IN_2, Hyperpolarisation) und unterdrückt alle Aktionspotenziale in dieser Zeit. Fällt nun gleichzeitig rotes und grünes Licht auf Zentrum und Umfeld, wie dies bei einem gelben Mischlicht der Fall ist, so werden Zentrum und Umfeld gleich stark gereizt. Erregung und Hemmung heben sich in der summierenden Ganglienzelle gegenseitig auf, sodass es überhaupt nicht zu einer durch Licht modulierten Antwort kommt.

Bedeutung Die antagonistische Verschaltung der retinalen Zellen dient zur Verstärkung der Kontrastwahrnehmung (➤ Abb. 3.43b). Fährt eine Farbkontrastkante über den Bereich des rezeptiven Felds einer Ganglienzelle, wechselt die Ganglienzelle nach Durchlaufen des roten Balkens von Erregung durch Rot (durch das Zentrum vermittelt) auf Hemmung durch Grün (durch das Umfeld vermittelt). Die Umschaltung von Erregung zu Hemmung führt zum stärksten neuronalen Signal, obwohl im Bereich der Fotorezeptoren die nur geringgradigen Lichtenergieunterschiede der beiden Flächen wirksam werden. Verschiedenfarbige, umgrenzte Flächen sind im täglichen Leben extrem häufig.

Verschaltung In der Netzhaut sind die Rot-, Grün- und Blaurezeptoren mit verschiedenen Typen von Ganglienzellen zusammengeschaltet (➤ Abb. 3.43c). Am häufigsten werden Rot- und Grünrezeptoren gegeneinander verschaltet, wobei der jeweilige Zapfentyp entweder im Zentrum oder im Umfeld vorkommen kann. Auf einen Lichtreiz im Zentrum des rezeptiven Feldes reagieren die Neurone entweder mit Erregung (On-Zentrum-Neurone) oder mit Hemmung (Off-Zentrum-Neurone). Während in der Netzhautmitte rezeptive Felder von einigen wenigen Bogenminuten vorkommen, betragen diese in der Netzhautperipherie bis zu einige Grad. Dementsprechend verschlechtert sich die räumliche Auflösung in Richtung Netzhautperipherie. Eine Sonderstellung nehmen die von Blauzapfen versorgten Ganglienzellen ein. Ihre rezeptiven Felder sind groß, Zentrum und Umfeld überlappen sich. Ihre Erregung wird fast ausschließlich durch Blauzapfen vermittelt, während die Rot- und Grünzapfen im Umfeld hemmend auf solche Ganglienzellen wirken. Off-Zentrum-Neurone sind im Blausystem nur selten zu finden. Das kurzwellige Blausystem verfügt darüber hinaus über eine eigene Bahn, das koniozelluläre System.

Helligkeitscodierende Neurone

Bei den nicht farbantagonistischen Ganglienzellen unterscheiden sich die spektralen Eigenschaften von Zentrum und Umfeld nicht. Licht verschiedener Wellenlänge wirkt auf Zentrum und Umfeld gleich. Diese Zellen können besonders gut die Helligkeit codieren und dienen zur Verstärkung simultaner Helligkeitskontraste.

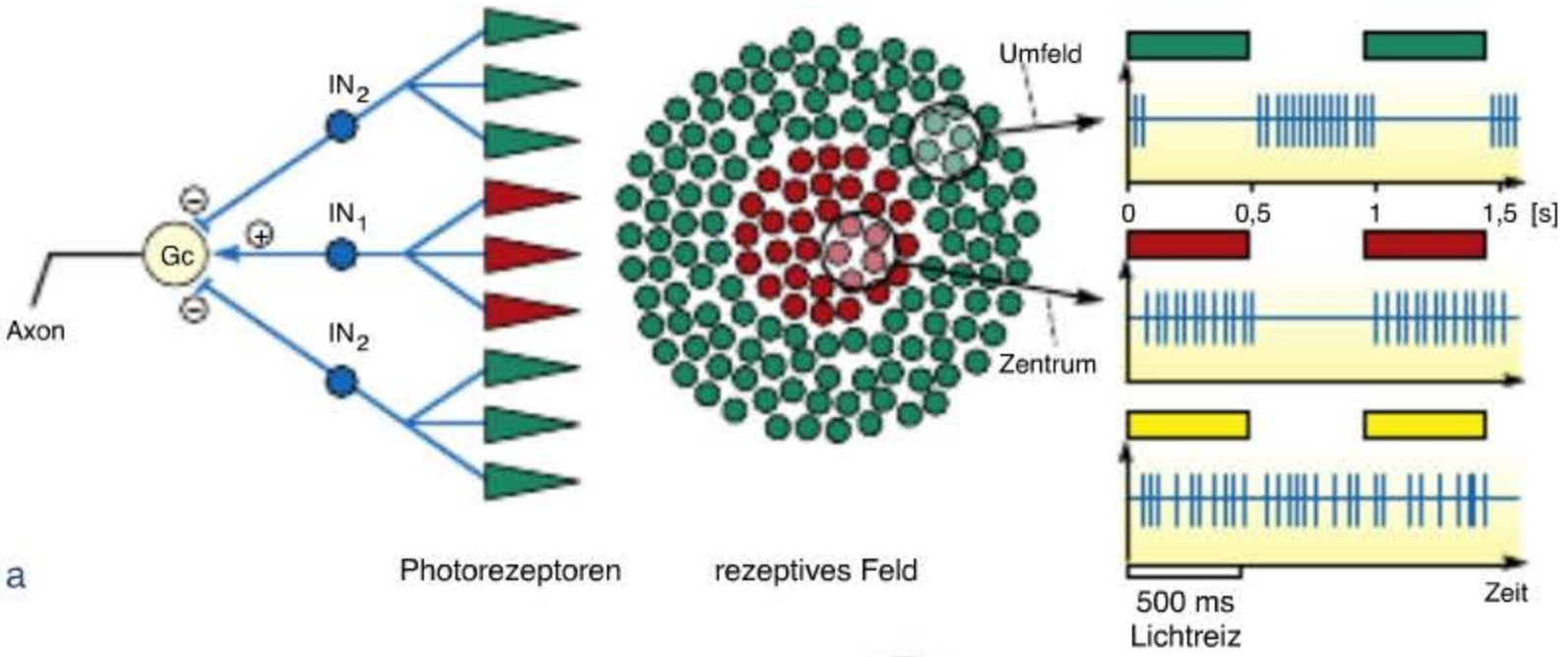
MERKE

Im Zentrum der Netzhaut wird die Farbe der Objekte durch Zellen des parvozellulären Systems unter Verzicht auf zeitliche Auflösung analysiert. In der peripheren Netzhaut werden eher schnelle Bewegungen durch Zellen des magnozellulären Systems unter Verzicht auf Farbcodierung vermittelt.

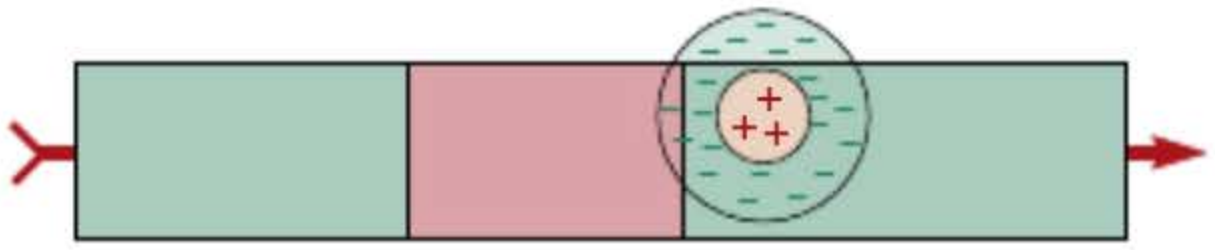
022 Fall: Farbensinn und Farbensinnstörung

Tab. 3.5 Unterschiede zwischen farb- und helligkeitscodierenden Neuronen.

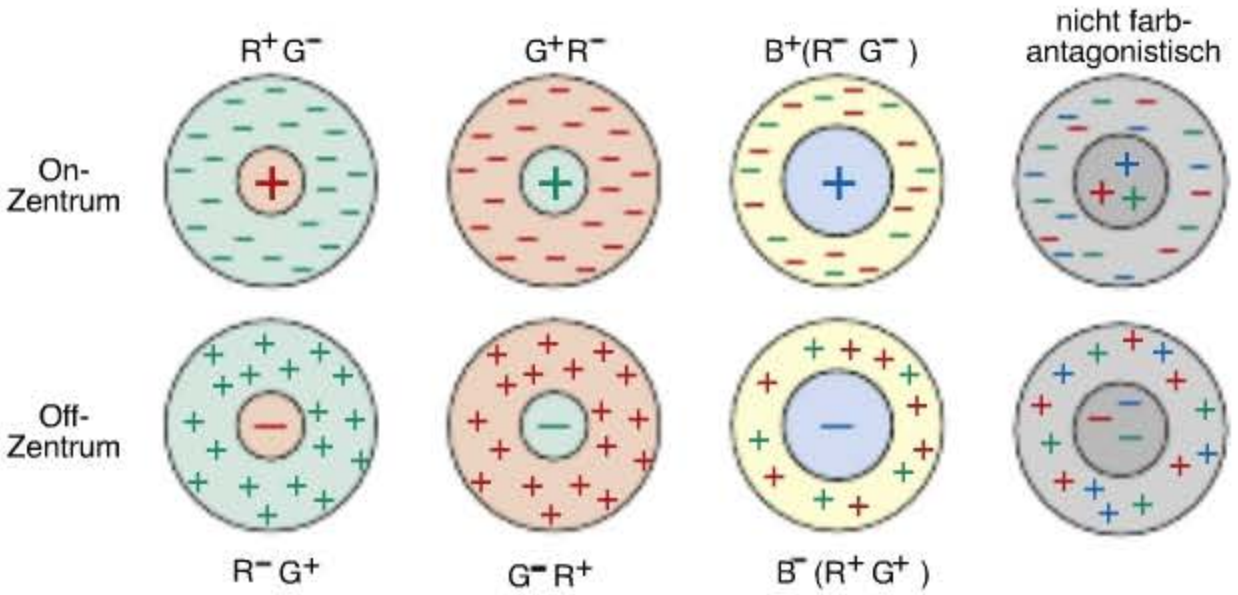
Kriterium	Farbcodierende Neurone, parvozelluläres System	Helligkeitscodierende Neurone, magnozelluläres System
Morphologie	sehr klein	groß
Axone	dünn	dick, schnell leitend
Lokalisation	Mitte der Netzhaut	periphere Netzhaut
Erregung	tonische Erregung, relativ langsam	phasische Erregung, schnell
Farbcodierung	ja	nein
Helligkeitskontrast	mäßig	sehr gut
Bewegungssehen	mäßig	sehr gut



a



b



c

Abb. 3.43 Aufbau und Antwortverhalten einer farbantagonistisch organisierten Ganglienzelle.
a Schema der Verschaltung einer farbantagonistischen Ganglienzelle (Gc) in der Netzhaut. Die spektral unterschiedlichen Fotorezeptoren hemmen (–) oder erregen (+) die Ganglienzelle über erregende (IN_1) oder hemmende Interneurone (IN_2); weitere Erläuterungen s. Text.
b Durch die farbantagonistische Verschaltung kann eine Antwort auf ein bewegtes Objekt (Pfeil) erzeugt werden, das sich vom Hintergrund nur durch Farbe, aber nicht durch Helligkeit unterscheidet [3.16].
c Die farbantagonistischen Ganglienzellen bilden sowohl On-Neurone als auch Off-Neurone. Dabei können die Rot- (R), Grün- (G) und Blauzapfen (B) in verschiedener Weise zusammenwirken; weitere Erläuterungen s. Text.

3.3.6 Retinale Wahrnehmungsmechanismen

Farbensehen

Farbensehen ist auf der Ebene der Fotorezeptoren trichromatisch, auf der Ebene der nachgeschalteten Schichten hingegen farbantagonistisch (➤ Kap. 3.3.5). Die Farbmetrik beschreibt diese Zusammenhänge psychophysikalisch. Das menschliche visuelle System kann nur 20 Grautöne simultan als unterschiedliche Abstufungen erkennen. Damit ist die Zahl der erkennbaren Objekte sehr begrenzt. Farbensehen erweitert die Zahl der unterscheidbaren Objekte erheblich, da mehr als 16 000 000 Farben differenziert werden können. Die Farbwahrnehmung setzt sich aus Farbton, Helligkeit und Sättigung zusammen, die einen Farbenraum bilden. In einem Farbenraum gehen Farben kontinuierlich ineinander über. Jeder Ort im Farbenraum lässt sich durch die 3 Größen exakt definieren, und die Gegenfarben Rot/Grün, Blau/Gelb und Schwarz/Weiß liegen einander polar gegenüber.

Farbdreieck

Das Farbdreieck als heute meistgebräuchliches Farbsystem spannt eine Ebene gleich heller Farben auf (➤ Abb. 3.44). Es

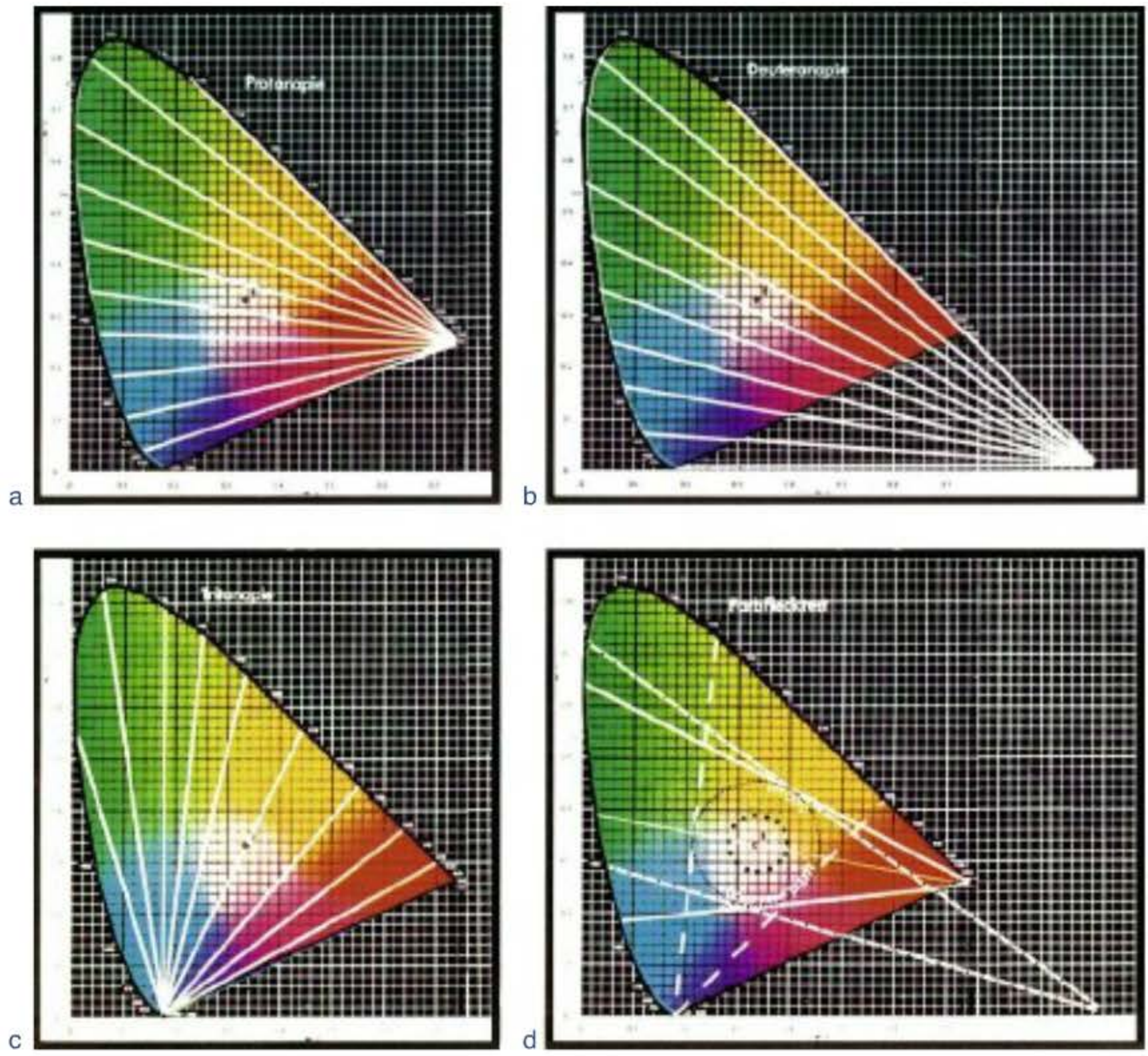


Abb. 3.44 Das Farbdreieck stellt einen Querschnitt durch eine Ebene gleicher Helligkeit in einem dreidimensionalen Farbenraum dar, wobei der Rotanteil einer Mischfarbe durch r, der Grünanteil durch g und der Blauanteil durch den verbleibenden Rest (1 – [r + g]) dargestellt wird [3.17]. Bei angeborenen Farbensinnstörungen werden nicht alle Farben verwechselt, sondern nur solche, die auf „Geradenbüscheln" liegen, die sich in bestimmten Punkten schneiden („Verwechslungsgerade"). Die Lage der Punkte hängt vom Typ der Farbensinnstörung ab.
a Die Verwechslungsgeraden der Rotschwachen (Protanomale) schneiden sich in der roten Ecke des Farbdreiecks.
b Die Verwechslungsgeraden der Grünschwachen (Deuteranomale) schneiden sich außerhalb des Farbdreiecks.
c Die Verwechslungsgeraden der Blauschwachen (Tritanomale) schneiden sich in der blauen Ecke des Farbdreiecks.
d Die Lage der Verwechslungsgeraden und damit die Art der Farbensinnstörung wird durch die Verwechslung in Farbanordnungstests bestimmt.

stellt also einen horizontalen Schnitt durch den Farbenraum dar, der einer kegelförmigen Tüte ähnelt, in die man hineinblickt und an deren unterer Spitze der Schwarzpunkt liegt. Das Farbdreieck ist zwischen den 3 monochromatischen Primärfarben Rot (700 nm), Grün (546 nm) und Blau (435 nm) aufgespannt (diese Wellenlängen haben keinen Bezug zum Absorptionsmaximum der Zapfen, sondern sind instrumentelle Größen). Die Form des Farbdreiecks ergibt sich aus der Formel:

> Anteil der roten Primärfarbe + Anteil der grünen Primärfarbe + Anteil der blauen Primärfarbe = 1.

Auf der Abszisse wird der Anteil der roten Primärfarbe und auf der Ordinate der Anteil der grünen Primärfarbe aufgetragen. Der Anteil der blauen Primärfarbe, die eine Mischfarbe innerhalb des Farbdreiecks ergibt, ist also der sich zu 1 ergänzende Teil. Die Farbe „Weiß" in der Mitte des Farbdreiecks ist demnach je zu einem Drittel aus den Primärvalenzen Rot, Blau und Grün zusammengesetzt. Die Spektralfarben des Sonnenlichts stellen den äußeren Kurvenzug des Farbdreiecks dar, da sie voll gesättigte Spektralfarben sind. Zum Inneren des Farbdreiecks hin werden die Farben entsättigter, da sie eine Weißbeimischung enthalten. Die Basislinie des Farbdreiecks wird durch die sog. Purpurlinie begrenzt, also eine Mischung zwischen der roten und der blauen Primärvalenz, die im Sonnen-

spektrum nicht vorkommt, da sich diese beiden Farben an entgegengesetzten Enden des sichtbaren Spektrums befinden. Daraus wird deutlich, dass Farben physikalisch überhaupt nicht existent sind: Es gibt nur Lichtquanten unterschiedlicher Wellenlänge in bestimmten Mischungsverhältnissen. Farbe entsteht im visuellen System erst dadurch, dass

- die Mischverhältnisse der Lichtquanten durch 3 Zapfen mit unterschiedlichen Sehpigmenten analysiert werden,
- die Reizzustände der einzelnen Fotorezeptoren durch die Gegenfarbenverschaltung der farbcodierenden Neurone verglichen werden.

MERKE

Auf der Ebene der Fotorezeptoren gilt die von Maxwell, Young und Helmholtz vorgeschlagene trichromatische Theorie, während in den nachgeschalteten Netzhautneuronen die von Hering vorgeschlagene Gegenfarbentheorie eines antagonistischen Rot/Grün-, Blau/Gelb- und Weiß/Schwarz-Prozesses gilt.

Farbmischungen

Rote und grüne Malkastenfarbe ergeben zusammen ein schmutziges Braun, während die roten und grünen Punkte des Fernsehbildschirms ein leuchtendes Gelb produzieren. Die Ursache hierfür ist die subtraktive Farbmischung der Pigmentfarben im Vergleich zur additiven Farbmischung spektral unterschiedlicher Lichtquellen.

Additive Farbmischung Die 3 Primärfarben Rot, Grün und Blau mischen sich zur Farbe Weiß (➢ Abb. 3.44). Eine Mischung von roten und grünen Farbanteilen reizt additiv den Rot- und den Grünrezeptor, es resultiert die Farbe Gelb. In ähnlicher Weise entstehen Purpur und Türkis als „sekundäre Farben", wenn die entsprechenden Primärfarben gemischt werden.

Subtraktive Farbmischung Pigmentfarben absorbieren Photonen der entsprechenden Wellenlängen, und das Auge erfasst nur den reflektierten Anteil. Beleuchtet man z. B. einen purpurfarbenen Anstrich mit weißem Licht, also einer Mischung aus kurz-, mittel- und langwelligem Licht, absorbiert die Pigmentfarbe Purpur die Lichtanteile der mittleren Wellenlänge (die allein für sich als Grün erscheinen würden), während die Lichtanteile aus dem lang- und kurzwelligen Spektrum, die zusammen den Farbton Purpur ergeben, zurückgeworfen werden. Entsprechend absorbiert eine türkise Pigmentfarbe die langwelligen Lichtanteile und reflektiert Licht aus dem kurz- und mittelwelligen Bereich. Gelbe Pigmentfarbe absorbiert die kurzwelligen Lichtanteile und wirft die mittel- und langwelligen Lichtanteile, die zusammen den Farbton Gelb ergeben, zurück. Mischt man blaugrüne und rote Farbpigmente zusammen, wird nahezu die gesamte Lichtenergie absorbiert und nur wenig reflektiert. Es entsteht ein schmutzig graues Braun.

Anomaloskop Wenn auf die gleiche Netzhautstelle Licht verschiedener Wellenlängen projiziert wird, werden die Farben additiv gemischt. Dieses Prinzip wird beim Anomaloskop verwendet, das zur Diagnose von Farbensinnstörungen dient. Auf die eine Hälfte eines Kreises wird ein spektrales Gelb (589 nm) projiziert, dessen Helligkeit verändert werden kann. In der anderen Hälfte des Kreises wird eine Mischung aus spektralem Rot (671 nm) und Grün (546 nm) dargeboten, die dem farbtüchtigen Beobachter ebenfalls gelb erscheint (metamere Farbmischung). Der Proband muss die Farbmischung aus Rot und Grün so einstellen, dass sie dem spektralen Gelb gleicht. Ein rotschwacher Proband mischt mehr Rot, ein grünschwacher Proband mehr Grün zu, um die Mischfarbe der gelben Spektralfarbe empfindungsgleich zu machen. Aus dem Mischungsanteil lässt sich das Ausmaß der Farbensinnstörung quantifizieren (Anomaliequotient).

Klinik Farbensinnstörungen

Farbenschwäche und Farbenblindheit Die Gene für das Opsin der Rot- und Grünzapfen liegen auf dem X-Chromosom. Dementsprechend kommen Störungen des Farbensinns bei Männern sehr viel häufiger vor als bei Frauen. Etwa 8% der männlichen Bevölkerung sind farbuntüchtig, entweder protanomal (rot-schwach), protanop (rot„blind"), deuteranomal (grünschwach) oder deuteranop (grün„blind"). Da das Opsin der Blauzapfen auf einem Autosom rezessiv vererbt wird, sind die Tritanomalie („Blauschwäche") und die Tritanopie (Blau„blindheit") selten (➢ Abb. 3.45). Rot- oder grünschwache Personen sind nicht farbenblind. Sie haben durchaus Farbempfindungen, auch im Rot- bzw. Grünbereich. Sie verwechseln jedoch Farben in einer gesetzmäßigen Weise, die sich durch die Verwechslungsgerade im Farbdreieck darstellen lässt (➢ Abb. 3.44).

Totale Farbenblindheit Die Farbenblindheit kann aber auch komplett sein, sodass das Sehen ausschließlich von Stäbchen vermittelt wird (Stäbchenmonochromasie). In diesem Fall können nur verschiedene Grauwerte unterschieden werden. Die Sehschärfe ist sehr stark beeinträchtigt. Stäbchenmonochromaten leiden auch stark unter Blendung (Fotophobie). Hinzu kommt ein Nystagmus. In seltenen Fällen können neben den Stäbchen auch noch die Blauzapfen intakt sein (X-chromosomal-rezessiv vererbte Blauzapfenmonochromasie).

Erfassung von Farbensinnstörungen Die Feststellung von Störungen des Farbensinns ist in vielen Bereichen des Berufslebens, bei denen es auf gute Farberkennung ankommt, wichtig (z. B. Taxifahrer, Piloten, Designer, Zahnärzte, Elektroniker, Lokomotivführer). Oft gelten bestimmte gesetzliche Regelungen. Ein einfaches Verfahren, Farbensinnstörungen festzustellen, bieten die „pseudoisochromatischen" Tafeln (➢ Abb. 3.46). Auf diesen Tafeln sind Zahlen oder Figuren durch farbige Punkte dargestellt, wobei die Helligkeit so angeglichen ist, dass die Punkte nur aufgrund ihres Farbtons unterschieden werden können („Isochromasie"). Kombiniert man Punkte in verschiedenen Farben und Helligkeitsabstufungen, lassen sich Farbensinnstörungen relativ sicher erfassen. Die Zuordnung zu einer bestimmten Gruppe von Farbensinnstörungen ist jedoch nicht eindeutig möglich. Bei den Farbanordnungstests

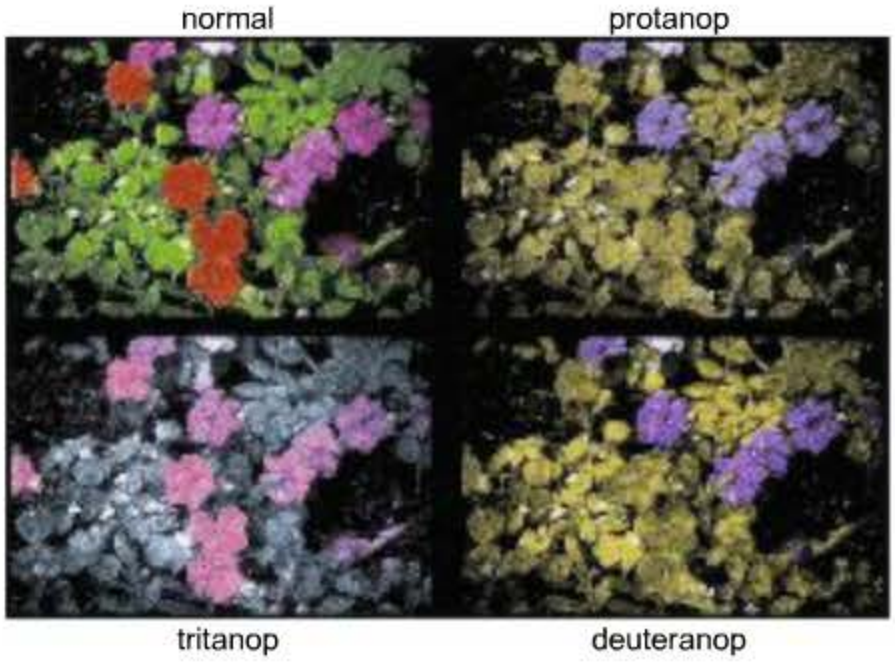


Abb. 3.45 Farbensinnstörungen. Die aus spektralen Empfindlichkeitskurven errechnete Farbenwelt der Protanopen (rechts oben), Deuteranopen (rechts unten), Tritanopen (links unten) im Vergleich zu Normalfarbsichtigen (links oben). Den Protanopen erscheinen rote Farben relativ dunkler. Der Deuteranope verwechselt sehr leicht rötliche mit grünlichen Farbtönen, während er bläuliche Farbtöne sehr gut wahrnehmen kann. Der Tritanope wiederum hat Schwierigkeiten, bläuliche und hellgelbe Farben zu unterscheiden (mit freundlicher Genehmigung von L. T. Sharpe und H. Jägle, Tübingen).



Abb. 3.46 Erfassung von Farbensinnstörungen. Auf pseudoisochromatischen Tafeln unterscheiden sich die Punkte nur durch ihren Farbton und ihre Sättigung, nicht jedoch durch ihren Helligkeitswert.

werden dem Probanden Klötzchen in allen Farben des sichtbaren Spektrums vorgelegt, die er in einer möglichst harmonischen Reihe sortieren muss. Aus der Lage der Achse der Verwechslungen lassen sich der Typ der Farbensinnstörung und sein Ausmaß bestimmen.

Farbkonstanz

Betrachtet man eine aus mehreren Farben bestehende bunte Fläche zunächst unter einer Warmtonlampe und kurz danach unter einer bläulichen Leuchtstoffröhre, so empfindet man in den ersten Sekunden einen Gelb- bzw. einen Blaustich. Die beleuchtungsbedingte Farbtönung verschwindet aufgrund der sog. Farbumstimmung sehr schnell, und farbige Objekte erscheinen nach einiger Zeit auch unter verschiedenartigen Beleuchtungsbedingungen in einer ähnlichen Farbzusammensetzung. Dieses Phänomen nennt man Farbkonstanz. Sie wird teilweise dadurch vermittelt, dass die spektral unterschiedlich empfindlichen Zapfen selektiv adaptiert werden. So bleicht z. B. bei rötlicher Beleuchtung mehr das Farbpigment der Rotzapfen aus, und sie können nur noch weniger stark auf die rote Fläche eines Gegenstands reagieren. Dadurch verschiebt sich bei rötlicher Beleuchtung die Farbempfindung wieder in Richtung einer bei weißer Beleuchtung empfundenen „natürlichen Buntheit".

Sehschärfe, Kontrast

Räumliches Auflösungsvermögen

MERKE

Das räumliche Auflösungsvermögen ist die Fähigkeit des visuellen Systems, 2 Punkte als getrennt wahrzunehmen.

Neben der Qualität des optischen Apparats spielen für das Auflösungsvermögen auch das Fotorezeptormosaik und die Verarbeitung in der Netzhaut und in den höheren Zentren eine wesentliche Rolle. Die Sehschärfe hängt von vielen Faktoren ab, wie dem Adaptationszustand, dem Gesichtsfeldort oder dem Akkommodationszustand. Auch die Umgebungshelligkeit, in der die Sehzeichen dargeboten werden, der Kontrast, die Lichtverhältnisse, die Zeitdauer und andere Komponenten, wie z. B. Konzentrationsfähigkeit und Alter, beeinflussen die Sehschärfe. Besonders wesentlich ist der Ort der Netzhaut, an dem ein Gegenstandspunkt erfasst wird.

MERKE

Die Dichte der Fotorezeptoren ist in der Foveola der Netzhaut am höchsten. Dementsprechend ist dort die Auflösung am besten.

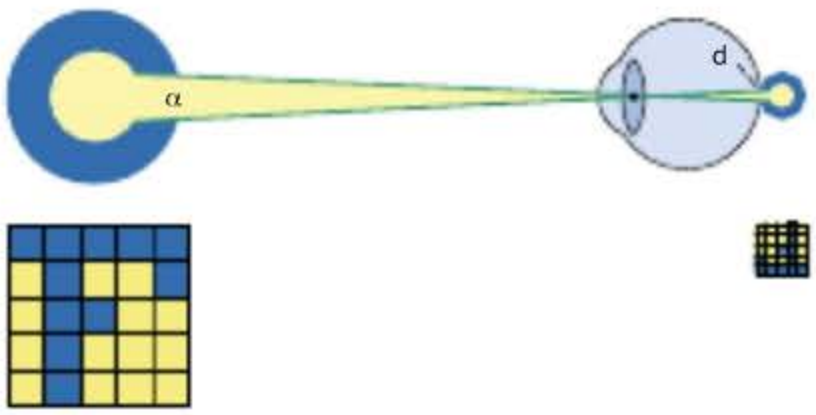
Bestimmung der Sehschärfe

Landolt-Ringe Die Sehschärfe, auch Visus (V) genannt, wird bestimmt, indem normierte Sehzeichen, Landolt-Ringe oder kontrastreiche Figuren des Alltags (Kinderbilder), in einer bestimmten Entfernung dargeboten werden. Der Visus (V) ist definiert als: $V = 1/\alpha$, wobei α das Maß für erkennungsspezifische Teile eines Sehzeichens (in Winkelminuten) ist, also etwa die Lücke im Landolt-Ring (➤ Abb. 3.47a). Der Visus beträgt demnach 1, wenn eine Öffnung im Landolt-Ring bei ei-

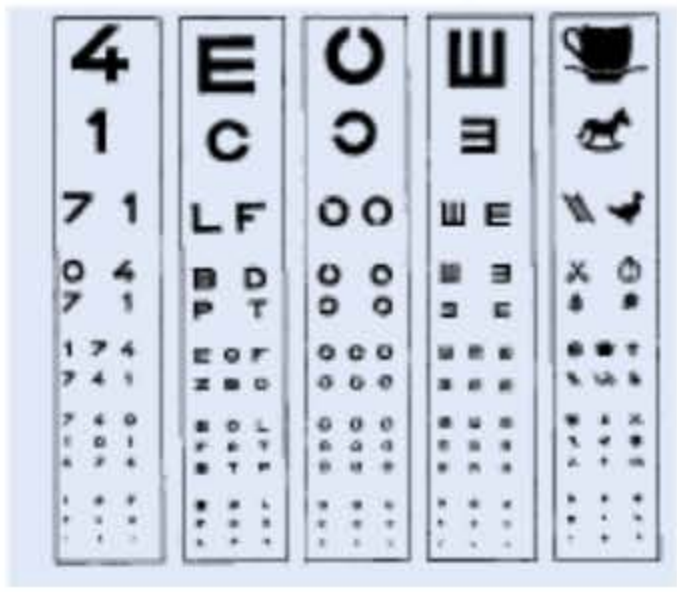
nem Sehwinkel α von 1 Winkelminute erkannt wird. Der Abstand d der beiden Punkte auf der Netzhaut beträgt bei einer Gesamtbrennweite des Auges von 23 mm etwa 5 µm, das entspricht etwa dem Durchmesser von 4 nebeneinanderliegenden Außensegmenten foveolärer Sinneszellen.

Sehprobentafeln Die Sehleistung wird meist mit Sehprobentafeln bestimmt (➤ Abb. 3.47b). Sie wird häufig in Form eines Bruchs angegeben. Im Zähler steht dabei die Prüfentfernung (Ist-Entfernung), im Nenner diejenige Entfernung, in der die zu erkennende Optotype noch richtig hätte erkannt werden müssen (Soll-Entfernung). Die Soll-Entfernung ist neben jeder Optotypenreihe auf der Sehprobentafel angegeben. Eine Sehschärfe von z. B. 5/50 bedeutet, dass der Prüfling ein Sehzeichen in 5 m Entfernung erkannt hat, das ein Normalsichtiger noch in 50 m wahrnehmen kann. Volle Sehleistung liegt demnach z. B. bei Visus 50/50 vor. Diese Angabe stellt also keinen mathematischen Bruch dar, obwohl sie gelegentlich in gekürzter Form als 1,0 (voller Visus) verwendet wird. Bemerkenswert bei bestimmten Erkrankungen oder Entwicklungsstörungen des visuellen Systems (z. B. bei Schwachsichtigkeit, Amblyopie) ist, dass einzelne Sehzeichen besser erkannt werden als Reihen ähnlicher Sehzeichen („crowding"-Phänomen).

In bestimmten Reizsituationen, z. B. der Wahrnehmung einer Parallelverschiebung (z. B. in ➤ Abb. 3.51) zweier Linien zueinander, kann das räumliche Auflösungsvermögen sehr viel besser sein als die durch den Abstand der Fotorezeptoren limitierte Sehschärfe für statische Optotypen. So beträgt die räumliche Auflösung von Reizen dieser Art (Nonius-Sehschärfe) bei einer ungeübten normalsichtigen Person etwa 10 Winkelsekunden.



a



b

Abb. 3.47 Bestimmung der Sehschärfe.
a Die Sehschärfe ist als Kehrwert des Winkels α (in Winkelminuten) definiert, der notwendig ist, um die Öffnung eines Landolt-Rings (d) an der richtigen Position zu erkennen. Statt der Öffnung im Landolt-Ring können auch Sehzeichen verwendet werden, die aus Quadraten bestehen, deren Winkel ebenfalls α entspricht (z. B. Optotype F). Der Wert d entspricht der räumlichen Projektion auf die Netzhaut.
b Typische Sehprobentafel mit Zahlen, Buchstaben, Landolt-Ringen, Snellen-Haken und Bildern für die Prüfung des Sehvermögens bei Kindern. Neben jeder Optotypenreihe ist (in sehr kleiner Schrift und hier nicht sichtbar) die Soll-Entfernung angegeben, in der die Optotypen erkannt werden sollten.

Kontrastsehen

MERKE

Physikalisch gesehen ist „Kontrast" der Helligkeitsunterschied zweier benachbarter Flächen (Simultankontrast) oder zweier Flächen, die zeitlich hintereinander dargeboten werden (Sukzessivkontrast).

Kontrastveränderung Das visuelle System verfügt über Mechanismen, um den Kontrast zu verschärfen oder anzugleichen. So erscheint ein graues Feld auf weißer Fläche dunkler als auf schwarzem Hintergrund. Entlang der Hell-dunkel-Kante erscheint die dunkle Fläche besonders dunkel, das helle Feld besonders hell. Diese subjektive Kontrasterhöhung ist auf laterale Hemmung zurückzuführen (vgl. ➤ Kap. 2.5 und ➤ Kap. 3.1.2).

Kontrastempfindlichkeit Die Kontrastwahrnehmung hängt von der räumlichen Darbietung ab. In ➤ Abb. 3.48 ist der Kontrast, der für das Erkennen einer Gitterstruktur gerade notwendig ist, gegen die Raumfrequenz dieses Gitters aufgetragen (feine Gitter: hohe Raumfrequenz; grobe Gitter: geringe Raumfrequenz). Diese Funktion ist nicht monoton: Bei einer Raumfrequenz von 1–3 Gitterlinien pro Sehwinkelgrad ist der für das Erkennen notwendige Kontrast zwischen schwarzen und weißen Gitterlinien am geringsten, die Kontrastempfindlichkeit also am höchsten. Bei gröberen sowie bei feineren Gittern nimmt die Kontrastempfindlichkeit ab.

Adaptation

Dunkeladaptation

Verlauf Die Empfindlichkeit des Sehsystems passt sich an die Umgebungshelligkeit an. Allerdings benötigt dies einige Zeit, wie man es z. B. von Fahrten mit dem Auto durch einen langen Tunnel kennt. Die Anpassung an die Dunkelheit (Dunkeladaptation) folgt einem typischen zeitlichen Verlauf (➤ Abb. 3.49a):

- In den ersten Minuten nimmt die Empfindlichkeit durch die erhöhte Bildung von aktivierbarem Sehfarbstoff

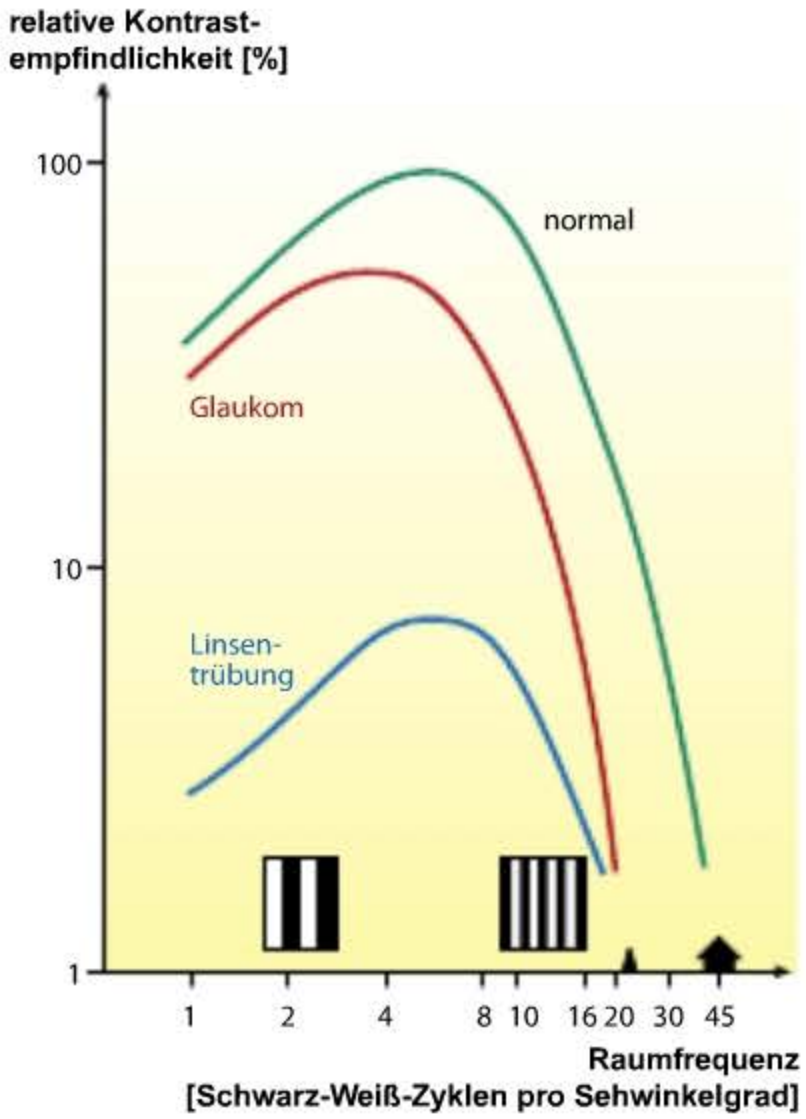


Abb. 3.48 Kontrastübertragungsfunktion des menschlichen Auges für ein Schwarz-Weiß-Gitter, dessen Raumfrequenz (Zahl von Schwarz-Weiß-Zyklen pro Flächeneinheit) verändert wird (hohe Raumfrequenz = viele Gitterlinien = feines Gitter). Diese Funktion beschreibt die Empfindlichkeit des Kontrastsehens bei den verschiedenen Raumfrequenzen. Bei grauem Star rutscht die Kurve beispielsweise nach unten, bei grünem Star (Glaukom) nach links [3.18].

(➤ Abb. 3.40) sehr rasch zu. In der 6.–8. Minute wird ein Plateau erreicht.

- Danach wird ein Knick messbar (Kohlrausch-Knick), auf den eine Empfindlichkeitssteigerung (Schwellensenkung) folgt.

Die spektrale Empfindlichkeit des menschlichen Auges wird während der ersten 8 Minuten nach Beginn der Dunkeladaptation durch die Hellempfindlichkeitsfunktion der 3 Zapfensysteme (V_λ, ➤ Abb. 3.49b, rote Kurve) bestimmt. Zwischen der 10. und 30. Minute wird sie durch die Empfindlichkeit der Stäbchen (V'_λ, ➤ Abb. 3.49b, blaue Kurve) definiert.

MERKE

Bei der Dunkeladaptation findet ein Übergang vom Zapfensehen (Tagessehen, photopisches Sehen) auf das Stäbchensehen (Nachtsehen, skotopisches Sehen) statt. Damit verschiebt sich auch die Empfindlichkeit des Auges von Grün nach Blaugrün (Purkinje-Verschiebung).

Sehen im Dunkeln In der Fovea finden sich keine oder nur sehr wenige Stäbchen, sodass im Dunkeln ein physiologischer Fleck in der Netzhautmitte entsteht **(Zentralskotom).** Das Stäbchensystem ist außerdem sehr viel langsamer, sodass wir Flimmerreize und Bewegung umso schlechter wahrnehmen können, je weniger Lichtquanten auf die Netzhaut fallen. Bei einer Dunkeladaptation verändert sich außerdem die Verschaltung mit den Horizontalzellen. Die rezeptiven Felder werden größer, sodass sich die Sehschärfe verringert. Durch die vergrößerten rezeptiven Felder können andererseits nun mehr Quanten „eingefangen" werden, sodass sich die Empfindlichkeit der nachgeschalteten Ganglienzelle erhöht (räumliche Summation).

Helladaptation

Bei Anpassung an Helligkeit aus der Dunkelheit heraus (Helladaptation) verläuft der Vorgang umgekehrt wie bei der Dunkeladaptation, d. h. vom Stäbchen- zum Zapfensehen. Dieser Prozess läuft durch die lichtinduzierten Änderungen im Außensegment des Fotorezeptors sehr viel schneller ab (vgl. ➤ Abb. 3.40).

Blendung Die Sehschärfe hängt ganz erheblich von der Leuchtdichte ab: Sie beträgt ca. 0,1 bei Dämmerung, etwa 1,0 bei Arbeitsplatzbeleuchtung und 2,0 bei sehr hellem Sonnenschein. Funktionieren jedoch die Mechanismen der neuronalen Helligkeitseinstellung nicht, ist die Sehschärfe bei sehr hellem Licht wieder herabgesetzt. Das wird dann als Blendung empfunden.

Klinik Adaptationsstörungen

Nyktalopie Es gibt eine Reihe von erblichen Netzhauterkrankungen, bei denen die Dunkeladaptation gestört ist. Verbunden mit einem Stäbchenverlust ergibt sich eine monophasische Dunkeladaptationskurve, in der nur noch der Zapfenanteil gemessen werden kann (gestrichelte rote Linie in ➤ Abb. 3.49a). Man nennt dies Nyktalopie (im europäischen Sprachraum fälschlicherweise gelegentlich auch Hemeralopie genannt).

Stäbchenmonochromasie Es gibt auch erbliche Defekte, bei denen die Rot-, Grün- oder Blauzapfen gänzlich oder teilweise fehlen (komplette oder inkomplette Stäbchenmonochromasie). Die Dunkeladaptationskurve verläuft dann ebenfalls monophasisch, jedoch entlang der Stäbchenfunktion (gestrichelte blaue Linie in ➤ Abb. 3.49a).

Retinitis pigmentosa In Deutschland sind ca. 30 000 Patienten von einer der Formen der Retinitis pigmentosa betroffen, die sowohl autosomal-dominant, autosomal-rezessiv und X-chromosomal-rezessiv auftreten kann. Es sind über 160 Genorte bekannt, deren Veränderung diese Netzhautdegeneration mit sehr ähnlichen phänotypischen Endstrecken auslösen kann. Die Mutationen und Deletionen können sowohl Proteine in den Pigmentepithelzellen, in der Fototransduktionskaskade, im Vitamin-A-Zyklus, aber auch in Ionenkanälen, Transport- und Strukturproteinen betreffen. Im Fall der am Anfang des Kapitels geschilderten Patientin ergab die molekulargenetische Untersuchung eine Punktmutation mit der Folge des Austausches einer Aminosäure im Rhodopsinmolekül. Dadurch gingen zunächst die Stäbchen in der Netzhautperipherie zugrunde und zeigten typische Pigmentabla-

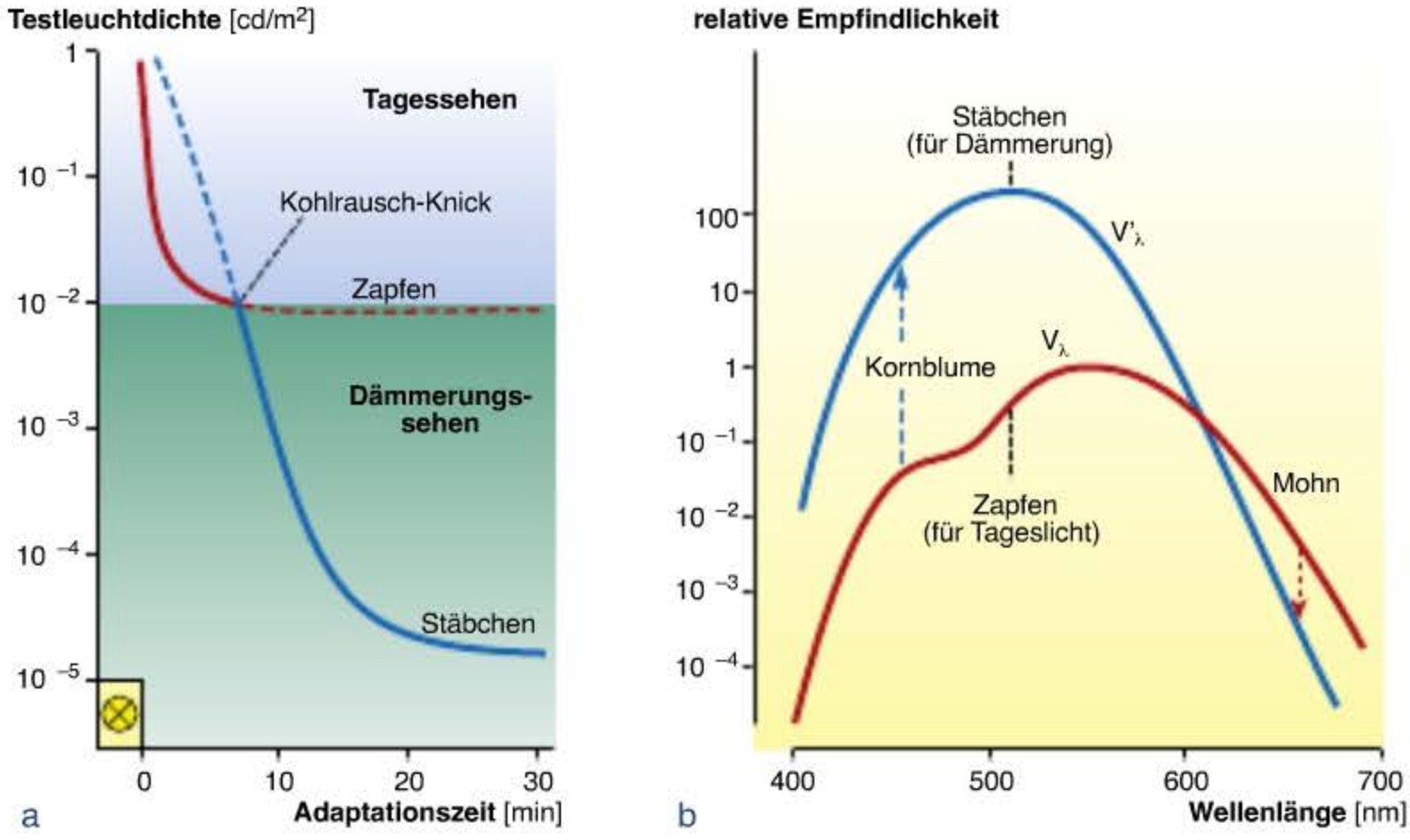


Abb. 3.49 Verlauf der Dunkeladaptation und Purkinje-Verschiebung.
a Nachdem das Auge belichtet wurde (Lampensymbol an der Abszisse), passt es sich in 2 Stufen an die (relative) Dunkelheit an: Die erste Phase wird vom Zapfenmechanismus gebildet (durchgezogene rote Linie), die zweite Phase vom Stäbchenmechanismus (durchgezogene blaue Linie). Am Übergang ergibt sich ein Knick (Kohlrausch-Knick). Fällt eines der beiden Systeme aus, ergibt sich eine monophasische Dunkeladaptation (gestrichelte rote oder blaue Linie).
b Purkinje-Verschiebung. Die Gesamtheit der Zapfen bildet die Helligkeitsempfindlichkeitsfunktion V_λ, die der Stäbchen die Funktion V'_λ. Da sich beide Funktionen im langwelligen Bereich überkreuzen, erscheint ein rotes Licht bereits an der Sehschwelle farbig.

gerungen, die Knochenkörperchen ähneln (➤ Abb. 3.50b, „Zellschutt"). Durch den Untergang der Stäbchen war die Empfindlichkeit bei der Dunkeladaptation stark herabgesetzt. Die Zapfen, die neben den degenerierten Stäbchen standen, gingen ebenfalls zugrunde, weil das retinale Pigmentepithel auch betroffen war und die Fotorezeptoren damit nicht mehr versorgt waren. Dadurch entstand das stark eingeengte Gesichtsfeld der Patientin (➤ Abb. 3.50a). Die Zapfen im Zentrum der Netzhaut (➤ Abb. 3.39) bleiben vermutlich lange erhalten und erlauben der Patientin ein einigermaßen intaktes Restsehvermögen durch eine makuläre Insel, mit der z. B. Fernsehen und Lesen möglich ist. Es ist allerdings anzunehmen, dass sich diese kleine Insel weiter verringert, bis nur noch Einzelbuchstaben erkannt werden können; bei vielen Patienten verschwindet in höherem Lebensalter auch dieser Sehrest. Durch den Untergang von Ganglienzellen und Ganglienzellfasern zeigt der Sehnervenkopf Atrophieerscheinungen. Die die Gefäße umschlingenden Hyperpigmentierungen führen zu einer massiven Gefäßeinengung.

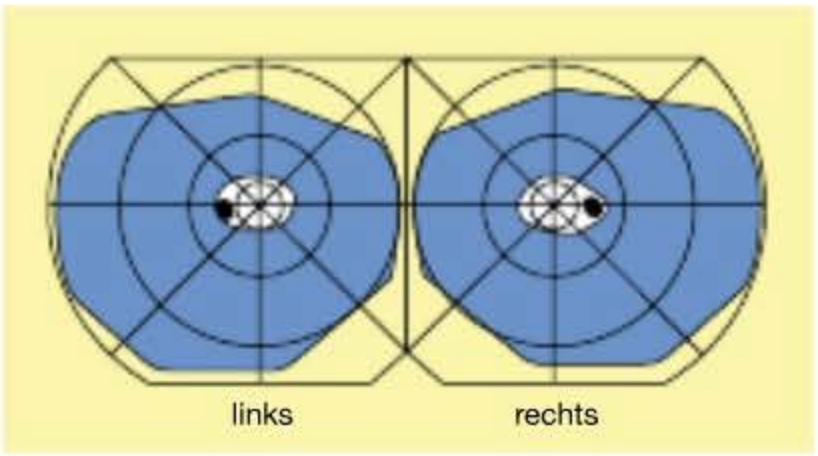
Durch die völlig unterschiedlichen Auslöser ist bisher noch keine Therapie beim Menschen möglich. Tierexperimentell sind jedoch Erfolg versprechende gentherapeutische Ansätze beschrieben. Die Entwicklung entsprechender Therapien beim Menschen ist in den nächsten Jahren zu erwarten.

Weitere Wahrnehmungseigenschaften der Netzhaut

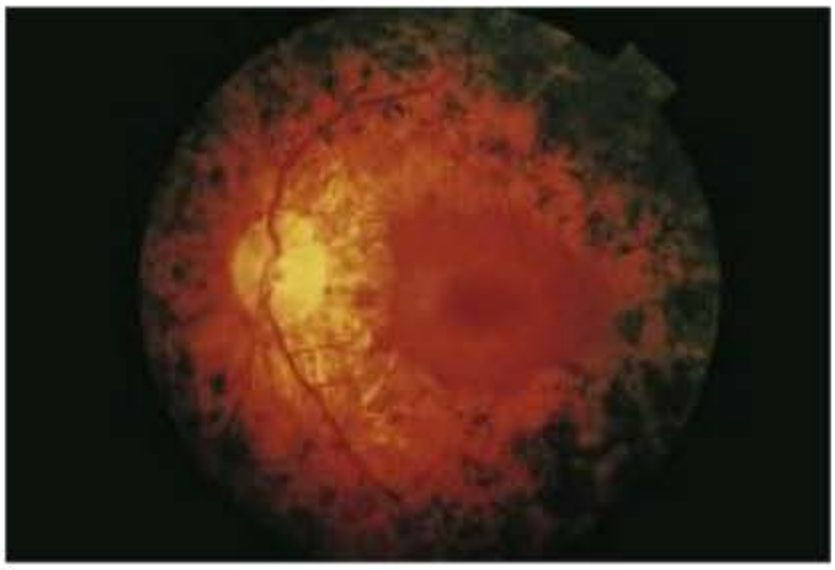
Nachbilder

Negative Nachbilder Die Anpassung an die Helligkeit wird lokal in der Netzhaut geregelt. Dadurch kommt es zu Nachbildern. Fixiert man längere Zeit eine sehr helle Lichtquelle, wird der entsprechende Netzhautbezirk unempfindlicher (Sehpurpurbleichung und neuronale Helligkeitsbereichseinstellung). Blickt man unmittelbar danach auf eine helle homogene Fläche, sieht man ein dunkleres negatives Nachbild.

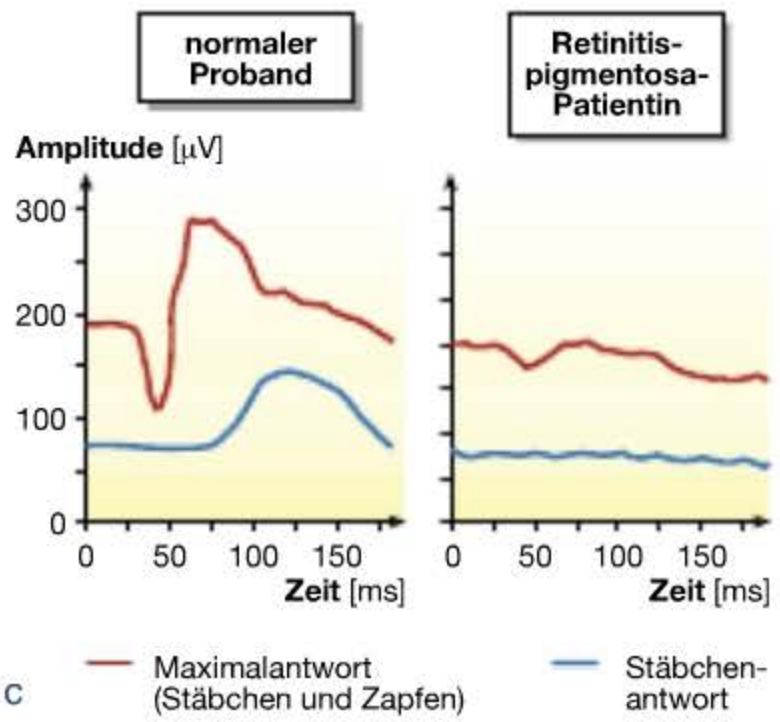
Farbige Nachbilder Für farbige Flächen treten Nachbilder in der Komplementärfarbe auf (farbiger Sukzessivkontrast). Blickt man eine Zeit lang auf eine helle rote Fläche, bleicht das Pigment der rotempfindlichen Zapfen aus. Betrachtet man anschließend eine weiße Fläche, ist der Reizwert des weißen Lichts für den Grünrezeptor höher als für den ausgebleichten Rotrezeptor. Wir sehen ein blassgrünes Nachbild. Aus diesem Grund ist es sinnvoll, dass die Wäsche im Operationssaal grün ist: Hat der Operateur eine Zeit lang intensiv auf eine hell beleuchtete, mit Blut bedeckte Operationsfläche gesehen, so hat er auf weißer Operationswäsche u. U. störende grüne Nachbilder, die ihm auf grüner Operationswäsche nicht auffallen.



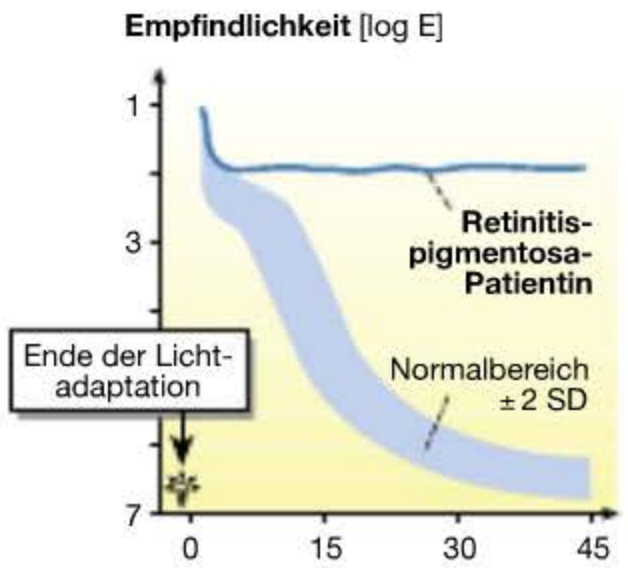
a



b



c



d

Abb. 3.50 Retinitis pigmentosa (Fallbeispiel am Anfang des Kapitels).
a Gesichtsfeld des linken und des rechten Auges der Patientin. Vom normalen Gesichtsfeld (➤ Abb. 3.53) ist lediglich eine kleine Restinsel verblieben.
b Der rechte Augenhintergrund der Patientin zeigt massive Pigmentierungen in der Peripherie, eine zentrale intakte Restinsel mit verbreitertem Wallreflex der Makula in der Mitte und einen sehr blassen Sehnervenkopf mit stark verengten arteriellen Gefäßen.
c Links ein Elektroretinogramm, ausgelöst mit schwächeren Reizlichtern (untere Zeile) und stärkeren Reizlichtern (obere Zeile) bei einem normalsichtigen Patienten. Rechts sind die durch vergleichbare Blitze ausgelösten Elektroretinogramme einer Retinitis-pigmentosa-Patientin gezeigt. Durch schwache Reizlichter ist keine Antwort auslösbar. Stärkere Reizlichter zeigen eine Restantwort mit sehr kleiner Amplitude.
d Die Dunkeladaptationskurve verläuft monophasisch. Im Vergleich zu Normalsichtigen (blaue Fläche) gibt es keinen Kohlrausch-Knick nach ca. 10 Minuten. Die Schwelle bleibt auch nach 45 Minuten noch deutlich erhöht.

Positive Nachbilder Nach kurzen Lichtblitzen können auch mehrere schwankende, positive Nachbilder auftreten, die durch neuronale Verarbeitungsprozesse in der Netzhaut bedingt sind. Diese Form der Nachbilder führt ebenfalls zum Eindruck der Blendung, z. B. im Straßenverkehr. Sind die Scheinwerfer entgegenkommender Fahrzeuge aufgeblendet, ist die Sehschwelle erhöht und die Kontrastwahrnehmung reduziert. Über Verbindungen subkortikaler visueller Zentren mit Neuronen des Fazialiskerns kommt es bei plötzlicher Blendung zum reflektorischen Lidschluss.

Zeitliche Übertragungseigenschaften der Netzhaut

Die Helligkeit bzw. der Adaptationszustand bestimmt auch die Auflösung intermittierender Reize (Flimmerreize). Als Flimmerfusionsfrequenz **(kritische Flimmerfusionsfrequenz)** bezeichnet man diejenige Frequenz, bei der Flimmern zu einem einheitlichen Bild verschmilzt. Bei niedrigen Lichtdichten vermittelt das Stäbchensystem etwa bis zu einer maximalen Frequenz von ca. 20 Lichtreizen pro Sekunde einen Flimmereindruck. Bei höheren Reizleuchtdichten übernimmt das Zapfensystem die Flimmerwahrnehmung. Es kann bei sehr hohen Reizleuchtdichten Frequenzen von ca. 60 Lichtreizen pro Sekunde auflösen. Da die magnozellulären Neurone in der Netzhautperipherie eine bessere zeitliche Auflösung besitzen, kann man das Flimmern eines Fernsehgeräts (25 Bilder/s) oder einer Leuchtstofflampe (100 Lichtwechsel) noch in der Netzhautperipherie wahrnehmen. Flimmernde überschwellige Reize im Bereich von 8–10 Hz lösen eine besonders starke Aktivität retinaler Ganglienzellen aus.

023 Fall: Optometrie, Visusbestimmung und räumliches Sehen

Bewegungssehen und Scheinbewegung*

** Mit freundlicher Unterstützung von M. Fahle, Bremen*

Viele Gegenstände des täglichen Lebens bewegen sich. Eine Bewegung im peripheren Gesichtsfeld erregt unmittelbar unsere Aufmerksamkeit und bewirkt oft einen unwillkürlichen Blicksprung zur entsprechenden Gesichtsfeldposition. Bewegungssehen ist daher wichtig für unsere Orientierung im Raum.

Bewegungsanalyse Die Bewegungswahrnehmung läuft in mehreren Stufen ab. Die erste Stufe bildet der sog. elementare Bewegungsdetektor. Dieser Bewegungsdetektor erhält Eingangsinformationen von 2 (benachbarten) Fotorezeptoren. Aus einer eventuellen Zeitdifferenz zwischen den Erregungen dieser Rezeptoren kann der Detektor – vermutlich bestehend aus Neuronenverbänden im primären visuellen Kortex, Area 17 – die Bewegungsrichtung eines Reizes berechnen. Bewegungsinformationen werden teilweise getrennt von Farb- und Mustereizen weiterverarbeitet. Die zweite Stufe der Bewegungsanalyse wird insbesondere von Neuronen im Parietallappen durchgeführt. Dort werden die Informationen aus verschiedenen Bewegungsdetektoren zu einem einheitlichen Bewegungseindruck verschmolzen. Werden z. B. an einem Gesichtsfeldort 2 unterschiedlich orientierte Gittermuster dargeboten, die sich unabhängig voneinander bewegen (➤ Abb. 3.51a), nimmt der Beobachter nur eine einzige Bewegungsrichtung wahr. Die widerstreitenden Informationen der elementaren Bewegungsdetektoren, die neuronal für das Erkennen unterschiedlicher Gitterrichtungen ausgelegt sind (im Beispiel von ➤ Abb. 3.51a nach rechts oben bzw. rechts unten), werden auf einer nachgeschalteten Stufe zu einer einheitlichen Bewegung zusammengefasst, nämlich Bewegung nach rechts.

Zeitliche Integration Eine weitere erstaunliche Leistung des Bewegungswahrnehmungssystems ist es, Bewegungsunschärfe zu vermeiden. Die Fotorezeptoren weisen eine Integrationszeit von 1/50–1/10 s auf, d. h., erst dann können sie einen erneuten Lichteinfall verarbeiten. Bilder mäßig schnell bewegter Objekte, mit einem Fotoapparat bei einer solchen Verschlusszeit aufgenommen, wären höchst unscharf. Im täglichen Leben nehmen wir jedoch bei Geschwindigkeiten bis zu 4°/s keine Bewegungsunschärfe wahr.

Räumlich-zeitliche Interpolation Der Erfolg von Film und Fernsehen beruht insbesondere auf der Eigenschaft des Sehsystems, einen Bewegungseindruck aus einer Abfolge kurz aufeinanderfolgender unbewegter Bilder zu erzeugen. Diese Form der Scheinbewegung wird auch als räumlich-zeitliche Interpolation bezeichnet, da das visuelle System aktiv zwischen den dargebotenen stationären Einzelbildern in Raum und Zeit interpoliert und so einen natürlich wirkenden Bewegungseindruck synthetisiert (➤ Abb. 3.51b).

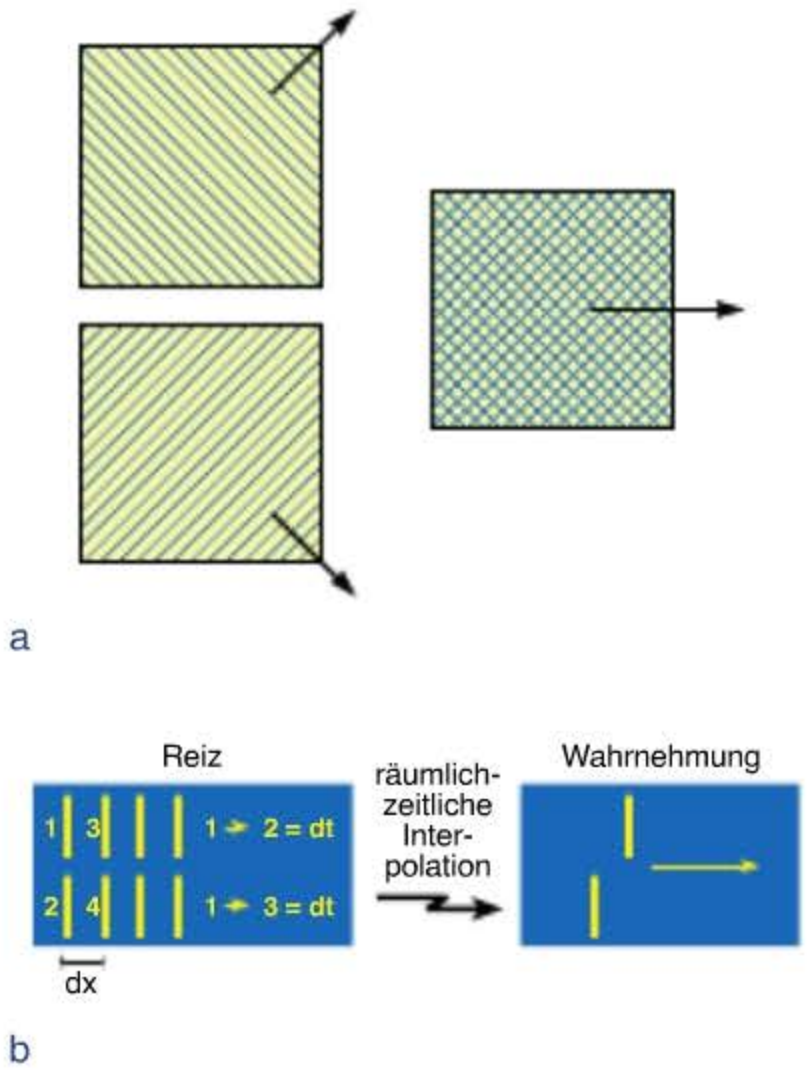


Abb. 3.51 Bewegungssehen und räumlich-zeitliche Interpolation.
a Werden Gitterlinien, die schräg nach oben rechts und nach unten rechts bewegt werden, übereinander projiziert, wird eine homogene Horizontalbewegung des Rautenmusters nach rechts wahrgenommen.
b Die hellen Balken der oberen Reihe werden nacheinander kurz dargeboten, zunächst der linke Balken (mit „1" gekennzeichnet), nach einer Verzögerung dt der zweite Balken (mit „3" gekennzeichnet) im Abstand dx. Es folgen nacheinander die weiter rechts eingezeichneten Balken. Sind dt und dx klein, entsteht der Eindruck einer kontinuierlichen Bewegung (Scheinbewegung). Wird der untere Balken an jeder Station kurz nach dem oberen dargeboten, also „2" kurz nach „1", aber vor „3", dann scheint der untere Balken hinter dem oberen herzulaufen, d. h., eine zeitliche Verzögerung wird als räumliche Versetzung wahrgenommen.

Räumliches Sehen

Binokulares Einheitsbild Die auf beiden Netzhäuten entworfenen Bilder sind wegen des Augenabstands etwas unterschiedlich **(Querdisparation).** Sie werden kortikal zu einem einzigen dreidimensionalen Eindruck vereinigt. Je weiter der Augenabstand, desto besser ist die Fähigkeit der binokularen Tiefenwahrnehmung. Andererseits werden die Bilder auf beiden Netzhäuten umso ähnlicher, je weiter der Gegenstand entfernt ist; die binokulare Tiefenwahrnehmung wird deshalb mit der Entfernung schnell schlechter.

Die einäugige Tiefenwahrnehmung benutzt als Hilfsmittel die Verdeckung, die scheinbare Gegenstandsgröße, die perspektivische Verkürzung, die Schattenbildung und die parallaktische Verschiebung, wenn sich der Betrachter bewegt. Betrachtet man den Daumen des ausgestreckten Arms abwechselnd mit dem linken und dem rechten Auge, so springt er scheinbar gegenüber dem Hintergrund. Betrachtet man ihn hingegen mit beiden Augen, erscheint er im Raum an einer einzigen Stelle.

MERKE

Die binokulare Fusion beim beidäugigen Sehen kommt dadurch zustande, dass einzelne Netzhautorte der beiden Retinae korrespondieren, also neuronal im ZNS konvergieren.

Horopter Man kann sich deshalb die beiden Augen übereinanderprojiziert als fiktives Mittelauge (Zyklopenauge) vorstellen. Ein scheinbares Einfachsehen erfolgt immer dann, wenn sich der betrachtete Gegenstand A auf einem Kreis (Horopter) befindet, der die Knotenpunkte der beiden Augen schneidet (➢ Abb. 3.52). Außerhalb und innerhalb des Kreises ist nur in einem schmalen Bereich binokulares Einfachsehen möglich. Der Horopter kann auch als eine gekrümmte Fläche im Gesichtsfeld betrachtet werden in derjenigen Entfernung, auf die das Auge akkommodiert.

MERKE

Der Horopter ändert sich deshalb in Abhängigkeit von der Akkommodation, also von der Lage der Fixationspunkte beider Augen zueinander.

Doppelbilder Bilder von Gegenständen im Sehraum, die nicht auf dem Horopter liegen, fallen auf Netzhautorte der beiden Augen, die nicht miteinander korrespondieren („disparate Netzhautstellen"). Sie können daher die Wahrnehmung von Doppelbildern bewirken (➢ Abb. 3.52). Als Schwellenwert für das räumliche Sehen werden Winkel von 20 Winkelsekunden (Querdisparation α + β) gemessen. Das binokulare Einfachbild zerfällt in ein Doppelbild, wenn die Querdisparation einen bestimmten Winkel überschreitet.

Binokularer Hemmungsmechanismus Nicht alle außerhalb oder innerhalb des Horopterkreises gesehenen Objekte werden als Doppelbilder gesehen. Die Wahrnehmung dieser Bilder wird durch einen binokularen Hemmungsmechanismus im ZNS unterdrückt, wobei eines der beiden Augen dominiert. Das dominante Auge kann leicht gefunden werden, wenn man etwa beim Mikroskopieren in ein Monokular blickt und dabei beide Augen öffnet. Benutzt man das dominante Auge, braucht man das andere Auge nicht zu schließen. Verwendet man das nichtdominante Auge, kann man unter dem Mikroskop nichts erkennen, da das frei blickende dominante Auge die Information der Umgebung überlagert. Manchmal wechselt die Dominanz zwischen beiden Augen **(„binokularer Wettstreit").**

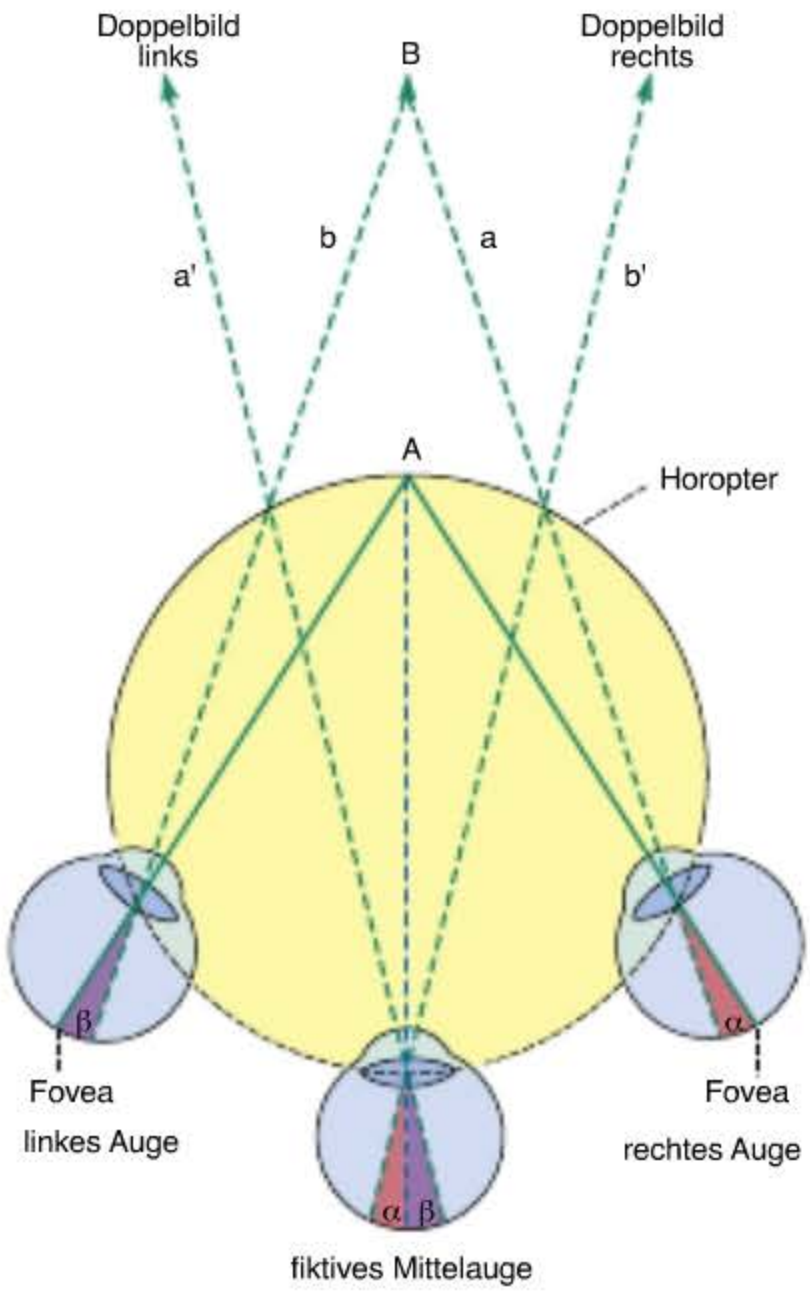


Abb. 3.52 Horopterkreis und fiktives Mittelauge. Der Gegenstand A wird auf korrespondierende Punkte der Netzhaut projiziert. Im fiktiven Mittelauge, das den beidäugigen, als ein Bild empfundenen Seheindruck wiedergibt, wird er einfach und scharf gesehen, da die beiden Fixationslinien (blau gestrichelte Linie) zusammenfallen. Der Gegenstand B befindet sich außerhalb des Horopterkreises und wird links bzw. rechts der Fovea abgebildet. Projiziert man die beiden Objektlinien a und b in das fiktive Mittelauge als a′ und b′, entstehen ungekreuzte Doppelbilder (Objekte innerhalb des Horopters werden auf die jeweils andere Seite der Fovea projiziert und verursachen gekreuzte Doppelbilder). Die Winkel α und β ergeben zusammen die Querdisparation.

Klinik Strabismus, Schielamblyopie

Strabismus Wird ein fixierter Gegenstand nicht auf korrespondierenden Netzhautpunkten der Fovea abgebildet, bezeichnet man das als Schielen (Strabismus). Ändert sich der Winkel, in dem beide Augen zueinander stehen, plötzlich, z. B. durch eine Verletzung oder Lähmung, entstehen bei allen Blickrichtungen Doppelbilder, an denen der gelähmte Muskel beteiligt ist.

Schielamblyopie Bei schielenden Kindern besteht die Gefahr einer Schielamblyopie: Werden die durch das Schielen entstehenden Doppelbilder dauernd unterdrückt, unterbleibt die Ausbildung der Gestalterkennung in den Sehrindenarealen, die vom schielamblyopen Auge Eingang erhalten. Es handelt sich hierbei um einen erworbenen zentralen Defekt, der spätestens am Ende der ersten Lebensdekade nicht mehr korrigierbar ist. Durch eine Schielbehandlung oder durch Üben des schwächeren Auges, indem beide Augen abwechselnd abgedeckt werden, lässt sich die Schielamblyopie vermeiden.

024 Animation: Horopter-Demonstration

3.3.7 Neurophysiologie der zentralen Sehbahn

U. Eysel

Sehbahn und Gesichtsfeld

Verlauf

N. opticus und Chiasma Die Axone der Ganglienzellen eines Auges bilden den Sehnerv (N. opticus) bis zur Sehnervenkreuzung (Chiasma opticum). Dort kreuzen die Fasern, deren retinale Ursprungszellen nasal der Fovea liegen, während die Fasern aus der temporalen Hälfte der Netzhaut ungekreuzt verlaufen (➤ Abb. 3.54a).

MERKE

Im Chiasma opticum kreuzen die nasalen Fasern, während die temporalen Fasern ungekreuzt weiterlaufen.

Tractus opticus Gekreuzte und ungekreuzte Fasern bilden gemeinsam den Tractus opticus. Durch die umgekehrte optische Abbildung des Gesichtsfelds auf der Netzhaut und den Verlauf der Sehbahn entsteht eine gekreuzte Projektion, wobei die rechte Gesichtsfeldhälfte aus beiden Augen in der linken Gehirnhälfte und die linke Gesichtsfeldhälfte in der rechten Hemisphäre repräsentiert wird (➤ Abb. 3.54a). Eine Ausnahme von dieser gekreuzten Projektion bildet der innerste Bereich des zentralen Gesichtsfelds, der in beiden Gehirnhälften abgebildet wird. Im Verlauf des Tractus opticus zweigen vor der Schaltstation im Thalamus Fasern zu den Colliculi superiores ab (➤ Abb. 3.55).

Thalamus und Sehstrahlung Im Thalamus werden die Sehnervenfasern direkt auf die Schaltzellen des Corpus geniculatum laterale (CGL) umgeschaltet. Die Axone dieser Zellen bilden die Sehstrahlung (Radiatio optica) und projizieren in die primäre Sehrinde.

Retinotopie

Benachbarte Orte der Netzhaut werden im Corpus geniculatum laterale und in der Sehrinde benachbart abgebildet (retinotope Abbildung). Die Fovea centralis projiziert in der primären Sehrinde auf den hinteren Okzipitalpol. Dabei befindet sich die untere Gesichtsfeldhälfte oberhalb der Fissura calcarina, die obere Gesichtsfeldhälfte darunter. Von hier ausgehend ist die Peripherie des Gesichtsfelds auf der medialen Oberfläche der Hemisphären rostralwärts abgebildet. Bedingt durch die höhere Ganglienzelldichte in der zentralen Netzhaut, nimmt das zentrale Gesichtsfeld eine überproportional große Projektionsfläche ein. Die Fovea centralis wird vergrößert abgebildet, während die Peripherie der Netzhaut in der zentralen Sehbahn kleiner repräsentiert wird (unterschiedlicher kortikaler Vergrößerungsfaktor).

Gesichtsfeld

Mono- und binokulares Gesichtsfeld Das monokulare Gesichtsfeld wird durch die Ausdehnung der Netzhaut, die optischen Komponenten und die äußeren Begrenzungen der Augenhöhle (Nase, Augenbrauen) bestimmt. Es dehnt sich nach nasal etwa 60° aus, nach temporal bis zu 100°. Das binokulare Gesichtsfeld beträgt damit 200° (bei unbewegten Augen, ➤ Abb. 3.53).

MERKE

Als monokulares Gesichtsfeld wird derjenige Ausschnitt unserer Umwelt bezeichnet, den wir mit unbewegtem Auge, Kopf und Körper wahrnehmen können.

Perimetrie Die Grenzen und Empfindlichkeitsverteilungen des monokularen Gesichtsfelds werden durch die Perimetrie beschrieben. Das zu untersuchende Auge wird auf einen Fixierpunkt in der Mitte einer hohlen Halbkugel gerichtet. Der Adaptationszustand des Auges wird konstant gehalten.

Bei der **kinetischen Perimetrie** (➤ Abb. 3.53c, d) wird ein Lichtpunkt aus verschiedenen Richtungen von außen nach innen bewegt, bis der Proband ihn bemerkt. Auf diese Weise werden die Grenzen und Höhenlinien im Gesichtsfeld (Grenzen gleicher Helligkeitsempfindungen, Isopteren) für verschieden helle oder unterschiedlich große Punkte bestimmt. Werden verschiedenfarbige Marken getestet, ergeben sich abweichende Gesichtsfeldgrenzen. Da die äußere Peripherie der Netzhaut wegen der geringen Zapfenzahl praktisch farbenblind ist, ist das Gesichtsfeld für Farbwahrnehmung kleiner als das für Hell-dunkel-Reize. Die Gesichtsfeldgrenzen verringern sich von weißem Licht über blaues zu rotem Licht.

Bei der **statischen Perimetrie** (➤ Abb. 3.53e) bestimmt man das Empfindlichkeitsprofil des Gesichtsfelds mit unbewegten, verschieden hellen Lichtpunkten an etwa 60–100 Gesichtsfeldorten. Die Empfindlichkeit für Licht ist in der Makula am höchsten, entsprechend der Spitze des Empfindlichkeitsberges in ➤ Abb. 3.53d, e. Sie fällt nach nasal schneller ab als nach temporal.

Klinik Gesichtsfeldausfälle

Blinder Fleck Bereiche mit einem Ausfall der visuellen Wahrnehmung werden Skotome genannt. Ein physiologisches Skotom von 5° Durchmesser ist der blinde Fleck (Austrittsort des Sehnervs aus dem Auge) im temporalen Gesichtsfeld. Er wird bei beidäugigem Sehen nicht wahrgenommen, da das jeweils andere Auge an der korrespondierenden Stelle in seinem nasalen Gesichtsfeld eine lichtempfindliche Netzhaut besitzt. Beim Sehen mit einem Auge ist der blinde Fleck ebenfalls unsichtbar, da er zentral durch Informationen aus der Umgebung aufgefüllt wird.

Läsionen der Sehbahn Ausfälle in der Sehbahn sind z. B. durch Schädigung von Fasern der retinalen Ganglienzellen beim grünen Star (Glaukom), durch Tumoren, Entzündungen,

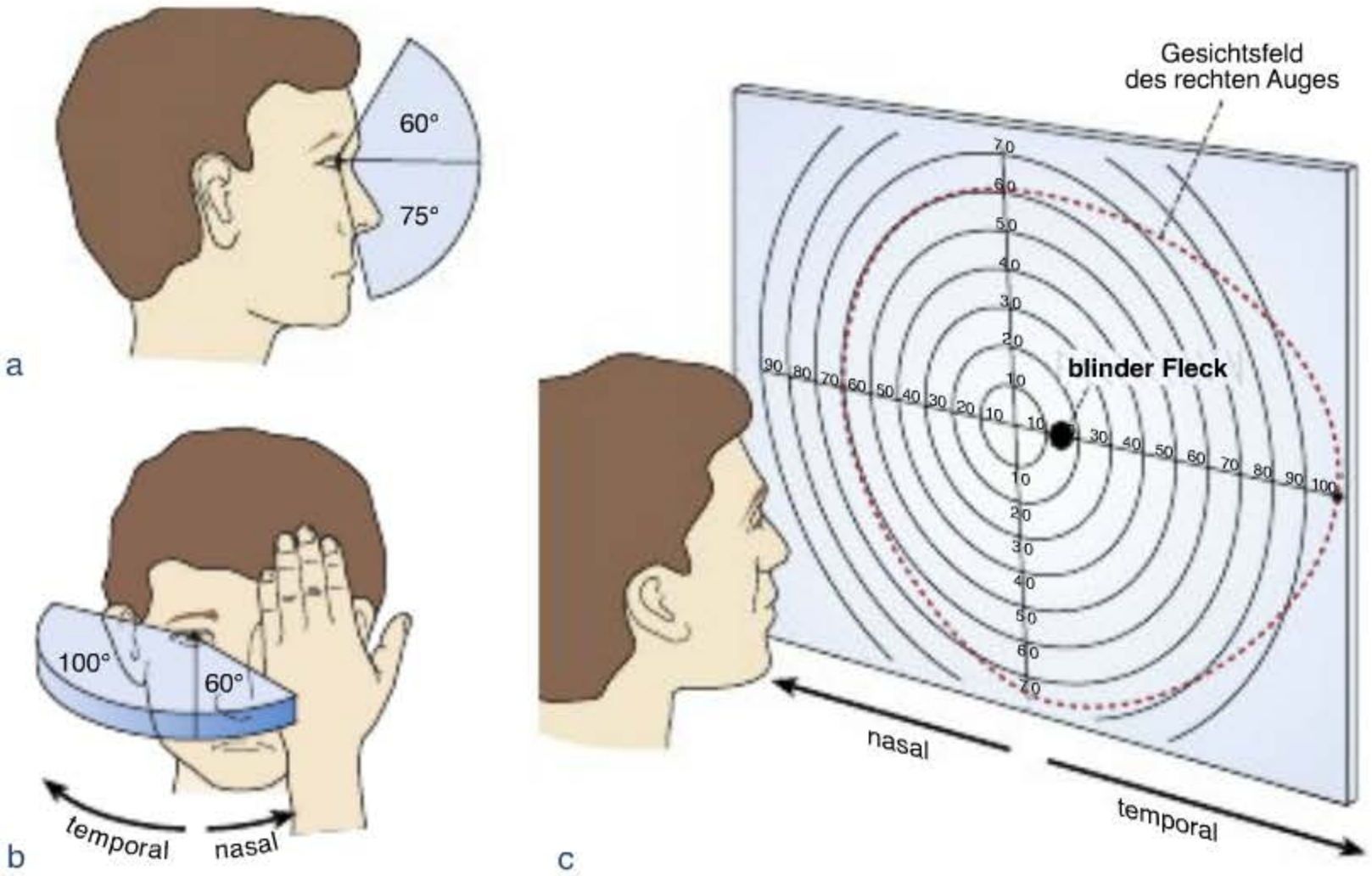


Abb. 3.53 Das Gesichtsfeld und seine Bestimmung.
a, b Das monokulare Gesichtsfeld des rechten Auges reicht 60° nach oben und 75° nach unten (a) sowie 60° nach nasal und 100° nach temporal (b).
c Bei der Perimetrie werden Grenzen gleicher Empfindungsschwellen (Isopteren) für Lichtreizmarken bestimmt. Eine Isoptere für eine große Reizmarke, die von außen entlang verschiedener Meridiane an das Gesichtsfeld herangeführt wurde, ist als gestrichelte Linie eingezeichnet. Der horizontale und vertikale Meridian sind dargestellt. Der blinde Fleck befindet sich am horizontalen Meridian etwa 15° temporal im Gesichtsfeld. Die Lage der Dinge im Gesichtsfeld wird so interpretiert, als ob der begutachtende Arzt die Welt durch die Augen des Patienten betrachten würde.
d Bei der kinetischen Perimetrie werden Isopteren für verschieden helle, bewegte Reizmarken dargestellt. Die Außengrenze, d. h. die Basis des Empfindlichkeitsbergs (links, entsprechend der gestrichelten Linie in c), wird bestimmt, indem ein großer, heller Reiz von außen in das Gesichtsfeld hineinbewegt wird (horizontale Pfeile). Die höher gelegenen Isopteren des Empfindlichkeitswerts werden mit kleineren und/oder schwächeren Lichtreizmarken bestimmt. Die Isopterendarstellung rechts entspricht einem Blick von oben auf den Empfindlichkeitsberg.
e Bei der statischen Perimetrie werden die Isopteren an vielen verschiedenen Gesichtsfeldorten ermittelt. Hierbei werden mit unbewegten Lichtpunkten jeweils Schwellenmessungen durchgeführt (vertikale Pfeile).

Verletzungen oder Durchblutungsstörungen der Netzhaut, des Sehnervs oder in den Abschnitten der Sehbahn möglich. Aus der Ausdehnung, Form und Lage der jeweiligen Skotome in den Gesichtsfeldhälften beider Augen kann auf den Ort der Schädigung geschlossen werden (➤ Abb. 3.54):

- Ein Ausfall in nur einem Auge deutet auf eine Schädigung vor der Sehnervenkreuzung hin, also im Bereich des N. opticus oder der Netzhaut (1 und 4 in ➤ Abb. 3.54).
- Eine bitemporale Hemianopsie beruht oft auf einem Hypophysentumor, der medial auf die kreuzenden Fasern im Chiasma drückt, die die temporalen Gesichtsfelder beider Augen repräsentieren (2 in ➤ Abb. 3.54).
- Tritt die Störung nach dem Chiasma auf, sind wegen des gekreuzten Verlaufs der Fasern von beiden Netzhauthälften immer Bereiche homonymer Halbfelder betroffen (3 und 5 in ➤ Abb. 3.54).

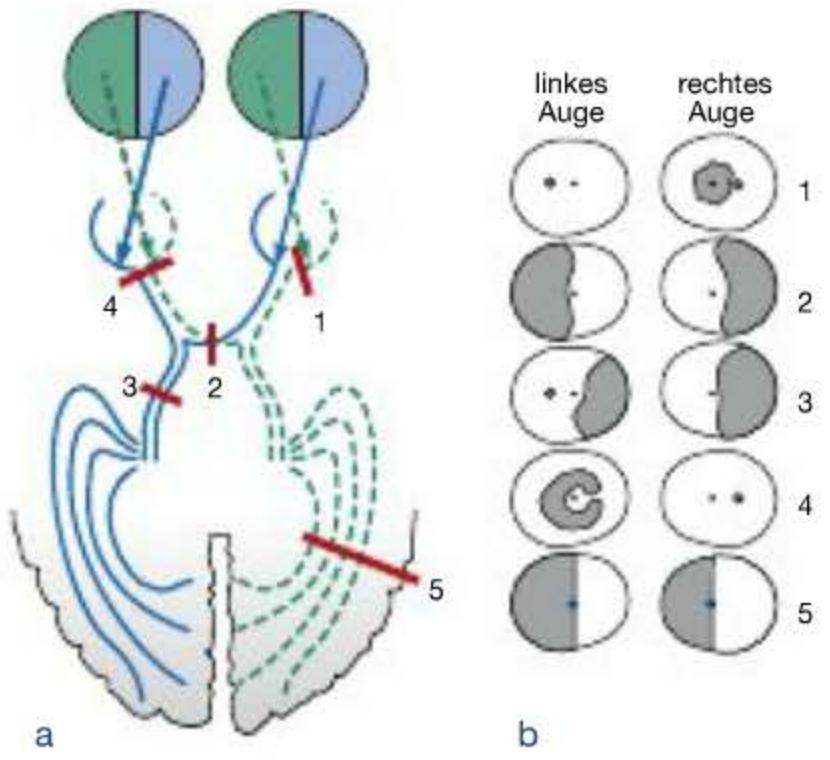


Abb. 3.54 Gesichtsfeldausfälle bei Läsionen der Sehbahn.
a Sehbahn; blau rechte Gesichtsfeldhälfte, grün linke Gesichtsfeldhälfte, jeweils mit Projektion. Die Läsionen 1–5 sind durch rote Balken dargestellt.
b Konsequenz der Läsionen in a für das Gesichtsfeld: 1 = Zentralskotom rechts infolge einer Makulablutung, 2 = bitemporale Hemianopsie infolge einer Läsion im Bereich des Chiasmas, 3 = homonymes Skotom im rechten Gesichtsfeld infolge einer Verletzung im linken Tractus opticus, 4 = parazentrales Skotom des linken Auges infolge eines den Sehnerv im papillomakulären Bündel schädigenden Glaukoms, 5 = homonyme Hemianopsie nach einem Infarkt im Bereich der rechten Sehstrahlung oder Sehrinde, manchmal mit Aussparung der Makula.

Weiterer Verlauf und Umschaltung der Sehbahn

Subkortikale Zentren

Corpus geniculatum laterale Im Corpus geniculatum laterale (CGL, ➤ Abb. 3.55) werden die Fasern des Tractus opticus monosynaptisch auf die nachfolgenden Projektionsneurone zur Sehrinde verschaltet. Das magnozelluläre System (Bewegung und Kontrast) wird über 2 ventrale Schichten, das parvozelluläre System (Form und Farbe) über 4 dorsale Schichten umgeschaltet und zur Sehrinde weitergeleitet. Diesen Hauptschichten zwischengelagert sind schmale Schichten mit geringer Zelldichte, in denen das koniozelluläre System (kurzwelliges Farbsystem) als dritter, paralleler Signalstrom weiterverschaltet wird.

Das CGL dient darüber hinaus der Anpassung der visuellen Signalübertragung an die jeweiligen Umweltbedingungen. Die synaptische Übertragung kann durch Hirnstammeinflüsse gebahnt, abgeschwächt und sogar abgeschaltet werden. Gesichtsfeldspezifische Rückprojektionen von der Hirnrinde ermöglichen eine topographisch gezielte „Auswahl", eine Verstärkung oder Abschwächung des Informationsflusses. Ein laterales Hemmungsnetzwerk bedingt eine effektive zusätzliche Kontrastverschärfung im CGL. Damit trägt die Verarbeitung in diesem Kern erheblich zu den psychophysischen Simultankontrasteffekten bei (s. a. ➤ Abb. 2.32).

MERKE

CGL: Umschaltung des Tractus opticus mit der Möglichkeit, die Signalübertragung anzupassen.

Colliculi superiores Die Colliculi superiores (CS, ➤ Abb. 3.60b) im Mittelhirn erhalten Eingänge vom bewegungsempfindlichen magnozellulären System und von einer Gruppe der kleinsten neuronalen Netzhautzellen. In den CS finden sich große bewegungsempfindliche und richtungsspezifische rezeptive Felder. Eine topographische Karte des kontralateralen Gesichtsfelds wird mit entsprechend orientierten somatosensorischen Karten aus tieferen Schichten zur Deckung gebracht. Über die in der Tiefe liegenden Nervenzellen kann dann integriert und von hier aus direkt auf die Steuerung von Augenbewegungen eingewirkt werden (Reflexzentrum des „visuellen Greifreflexes").

Primäre Sehrinde

Die primäre Sehrinde (Area 17 oder V1) liegt im Okzipitallappen des Gehirns (➤ Abb. 3.60b und ➤ Abb. 5.24).

MERKE

In den übereinanderliegenden 6 Schichten der Sehrinde (V1) laufen subkortikale Signale ein (4, 6), werden verarbeitet und über efferente Neurone innerhalb des Großhirns (2, 3) oder zurück in subkortikale Kerngebiete (5, 6) verschaltet.

Analyseleistungen Der primäre visuelle Kortex (V1) zeichnet sich durch spezifische Analyseleistungen aus (➤ Abb. 3.56):

- Orientierungsspezifität liegt vor, wenn Zellen bevorzugt auf Kontraste mit bestimmter Orientierung im Raum reagieren.
- Richtungsspezifität unterscheidet Bewegung in eine gegebene Richtung von derjenigen in die entgegengesetzte Richtung.
- Längenspezifität entsteht durch Hemmungsmechanismen („Endhemmung"), die die Antwort auf einen Reiz bestimmter Länge begrenzen.

Die **Zellen im visuellen Kortex** unterscheiden sich in der Komplexität ihrer Analyseleistungen:

- Einfache Zellen („simple cells") besitzen kleine rezeptive Felder. Sie antworten ähnlich wie die subkortikalen Zellen am besten, wenn der Reiz exakt in ihren länglichen erregenden Feldregionen lokalisiert ist.
- Komplexe Zellen („complex cells") reagieren demgegenüber unabhängig vom Ort der Reizung innerhalb ihrer größeren rezeptiven Felder mit denselben Antwortspezifitäten wie die einfachen Zellen (Ortsinvarianz).
- Hyperkomplexe Zellen zeichnen sich durch Endhemmung aus (➤ Abb. 3.56c). Sie können bezüglich ihrer anderen Feldeigenschaften „einfach" oder „komplex" sein.

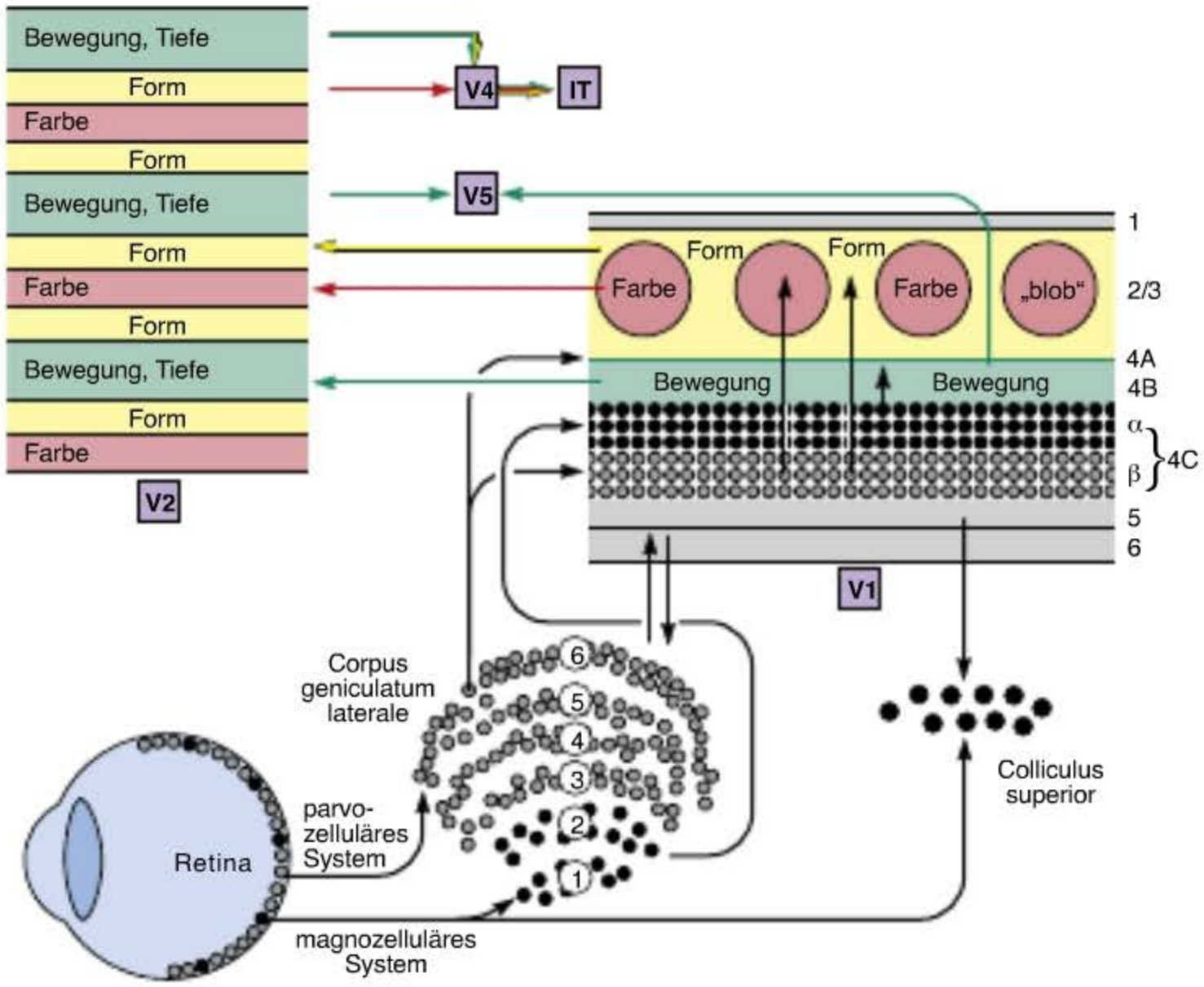


Abb. 3.55 Parallele Informationsverarbeitung im Sehsystem. Das magnozelluläre System (schwarze Zellen) und das parvozelluläre System (hellgraue Zellen) der Netzhaut (s. ➤ Tab. 3.5) projizieren über das Corpus geniculatum laterale (CGL) in die übereinanderliegenden Schichten 4A, 4B und 4C, α bzw. β, der primären Sehrinde (V1). Der Colliculus superior erhält Eingang sowohl vom magnozellulären System der Netzhaut als auch vom visuellen Kortex. In den oberen Schichten von V1 findet eine funktionelle Segregation der Farben- (in „blobs" [s. u.] angeordnet), der Form- („interblob"-Region) und der Bewegungswahrnehmung statt, die auf separaten Verschaltungen in die visuelle Area 2 (V2) weitergegeben wird. In V2 sind Farben-, Form-, Bewegungs- und Tiefensehen nebeneinander streifenförmig abwechselnd angeordnet. Von dort wird die Information auf getrennten Wegen zum einen über V4 (hauptsächlich Farben- und Formsehen) nach Area IT (inferotemporaler Kortex), zum anderen nach V5 (hauptsächlich Tiefen- und Bewegungswahrnehmung) weitergeleitet [3.18]. Zur Topographie von V1, V2, V5 s. a. ➤ Abb. 3.60b.

Struktur-Funktions-Beziehungen In den zylindrischen, cytochromoxidasereichen Gebieten („blobs", ➤ Abb. 3.55) liegen Zellen ohne Orientierungs- und Richtungsspezifität, die besonders zur Verarbeitung von Farbe geeignet sind. Außerhalb dieser Cytochromoxidase-„blobs" sind die Zellen entsprechend ihren verschiedenen Antwortspezifitäten verteilt. In Orientierungssäulen, die vertikal durch die Schichten der Hirnrinde verlaufen, sind Zellen gleicher optimaler Reizorientierung angeordnet (➤ Abb. 3.57). Die Eingänge des gleichseitigen und gegenseitigen Auges sind in okulären Dominanzsäulen von jeweils etwa 0,5 mm Breite zusammengefasst. Ein Analysemodul, das sämtliche Orientierungen und Richtungsspezifitäten für beide Augen für einen Ort im Sehraum vereinigt, ist eine „Hyperkolumne" (➤ Abb. 3.57). Die Hyperkolumne hat auf der Kortexoberfläche eine Ausdehnung von etwa 1 mm^2 und erstreckt sich in die Tiefe über sämtliche kortikalen Schichten.

Verschaltungen Von der primären Sehrinde (V1) wird die Information nach V2 (Area 18) weitergeleitet, wo sie streifenförmig separiert abgebildet wird (➤ Abb. 3.55). Von hier projiziert die zum parvozellulären System zählende Information aus den schmalen Streifen (Farben- und Formsehen) in die farbspezifische Region V4 und weiter in die u.a. gesichterspezifische inferotemporale Region (IT). Dagegen wird die Information aus den zum magnozellulären System gehörenden breiten Streifen (Bewegungs- und Tiefenwahrnehmung) in die bewegungsspezifischen mediotemporalen Regionen (MT, entsprechend der Region V5) und MST weiterverschaltet. Daraus ergibt sich, dass Teilaspekte eines Bilds in verschiedenen, spezialisierten Hirnregionen verarbeitet werden (➤ Abb. 3.55).

Klinik

Über die Kenntnis der spezifischen visuellen Verarbeitung in höheren Hirnregionen lassen sich auch spezifische klinische Ausfälle erklären.

Prosopagnosie Bei beidseitigen Schädigungen des inferioren Temporallappens und des medialen temporookzipitalen

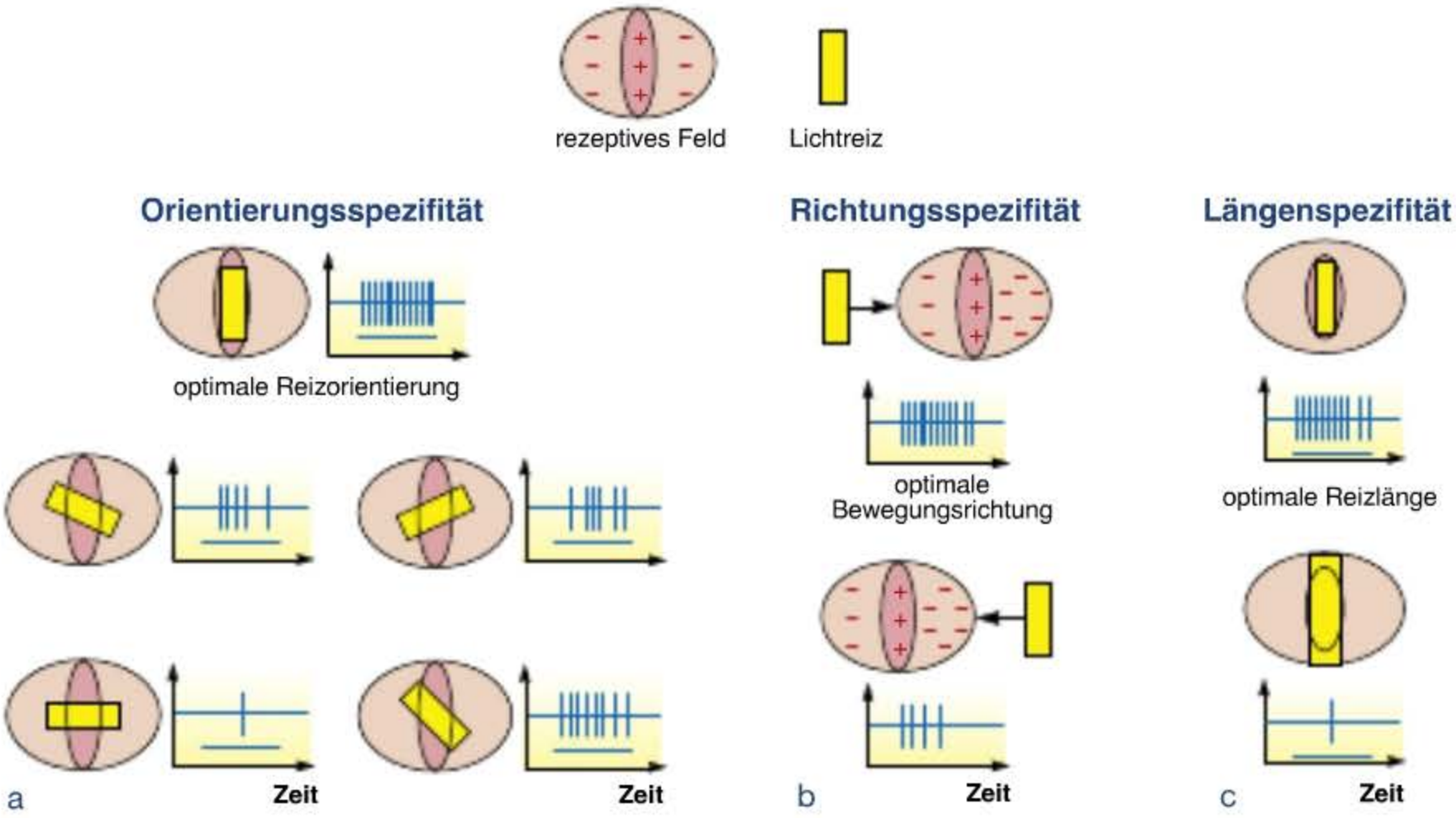


Abb. 3.56 Kortikale Antwortspezifität am Beispiel einer einfachen („simple") Zelle. Weitere Erläuterungen s. Text. Oben: erregende (+) und hemmende (–) Feldgebiete sowie Lichtreiz.
a Orientierungsspezifität für den vertikalen Reiz ergibt sich aus der Orientierung der Längsachse des erregenden Felds.
b Richtungsspezifität für die Bewegung nach rechts ist die Folge einer stärkeren Hemmung von rechts, die die Antwort auf eine Bewegung nach links abschwächt.
c Zusätzlich hemmende Gebiete an den Enden des erregenden Felds. Diese Endhemmung bedingt eine Längenspezifität.

Übergangsbereichs findet man z. B. eine Prosopagnosie, die Unfähigkeit, Gesichter verschiedener Personen zu unterscheiden.

Bewegungsagnosie Demgegenüber haben Patienten, die an umschriebenen bilateralen Läsionen der Areae MT und MST leiden, Störungen der Bewegungswahrnehmung von Objekten im Raum (Akinetopsie, Bewegungsagnosie).

Objektive Prüfung der Sehbahnfunktion

Neben den genannten, subjektiven sinnesphysiologischen Prüfungen kann die Funktion der Sehbahn mithilfe des Elektroretinogramms (➤ Kap. 3.3.5) und der visuell evozierten kortikalen Potenziale (➤ Kap. 5.1.1) objektiv geprüft werden. Die VEP sind Reaktionen auf eine visuelle Reizung. Sie werden erzeugt, indem die Netzhaut wiederholt mit Reizmustern definierter Reizstärke und Reizgröße gereizt wird. Häufig wird ein Schachbrettmuster (also wechselnde weiße und schwarze Felder) als Reiz verwendet. Die VEP werden, wie bei der Elektroenzephalographie, mit einer Elektrode vom Hinterhauptspol abgeleitet (s. a. ➤ Abb. 5.4a). Die in der elektroenzephalographischen Antwort verborgenen VEP müssen mehrere hundert Male gemittelt werden, um sich aus dem Rauschen der spontanen Gehirnaktivitäten herauszuheben (➤ Abb. 5.5). Die Zeit von der Reizung der Netzhaut bis zur Ausprägung der ersten, großen positiven Potenzialveränderung (P 100) am Hinterhauptspol beträgt ca. 90–120 ms (➤ Abb. 5.6c).

Klinik VEP bei multipler Sklerose
Bei demyelinisierenden Erkrankungen, etwa der multiplen Sklerose, ist die Latenzzeit in der Regel deutlich verlängert. Die Messung der VEP ist deshalb als diagnostisches Verfahren in der Neurologie und Ophthalmologie sehr wichtig.

3.3.8 Augenbewegungen

U. Eysel

Die Augen können von 3 antagonistischen Muskelpaaren horizontal und vertikal bewegt sowie gerollt werden, sodass auch bewegte Gegenstände („Sehdinge") in der Fovea abgebildet werden. Die unterschiedlichen Arten von Augenbewegungen (Sakkaden, Folgebewegungen, Vergenzbewegungen, optokinetische Antworten und der vestibulookuläre Reflex) werden von jeweils einem zugehörigen neuronalen Kontrollsystem erzeugt und über die gemeinsame Endstrecke der Motoneurone aus den okulomotorischen Kernen zur Ausführung gebracht. Fehler in den Kontrollsystemen können zu Fehlstellungen der Augen (Strabismus), zu rhythmischen Spontanbewegungen (Nystagmus) oder Blicklähmungen führen.

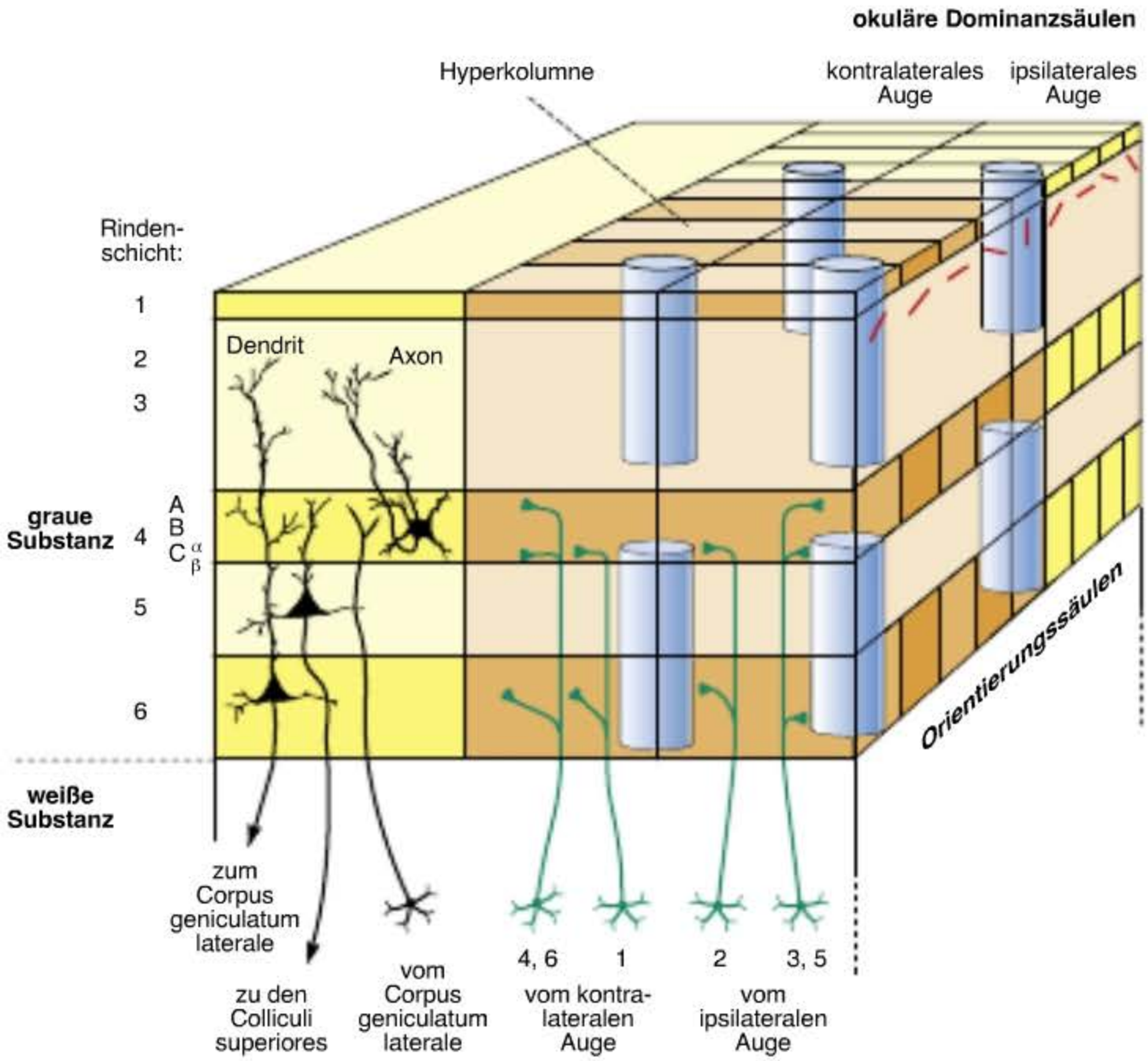


Abb. 3.57 Organisation der primären Sehrinde. Schema der Ein- und Ausgänge der primären Sehrinde (links, gelb markiert) und räumliche Anordnung der okulären Dominanzsäulen, der Orientierungssäulen (die bevorzugte Orientierung wird durch rote Balken angegeben) und der eingelagerten nicht orientierungsspezifischen Cytochromoxidase-„blobs" (blau) in einer Hyperkolumne (rechts, hellbraun). Die Zahlen an den Eingängen vom kontra- und ipsilateralen Auge des Corpus geniculatum laterale geben die Herkunft aus den jeweiligen magno- (1, 2) und parvozellulären (3, 5 und 4, 6) Schichten an.

Augenmuskeln und Innervation

Augenmuskeln Durch jede Orbita ziehen 6 Augenmuskeln, die als antagonistische Paare organisiert sind und am Bulbus ansetzen (➤ Abb. 3.58). Die Mm. recti laterales und mediales bewegen die Augen rein horizontal nach außen (Abduktion) und innen (Adduktion). Die anderen Muskelpaare haben vorwiegend hebende oder senkende Wirkungen, die je nach Stellung des Auges mit Komponenten von Abduktion, Adduktion oder Rollen kombiniert sind (➤ Abb. 3.59). Bei den Rollbewegungen wird ein Bezugspunkt in der oberen Bulbushälfte angenommen: Bewegung nach lateral wird als Auswärtsrollen und nach medial als Einwärtsrollen bezeichnet.

Innervation Die Muskeln werden durch den N. oculomotorius (M. rectus superior, inferior und medialis, M. obliquus inferior), den N. trochlearis (M. obliquus superior) und den N. abducens (M. rectus lateralis) innerviert. Die zugehörigen motorischen Kerne liegen im Mittelhirn. Die paarigen Okulomotoriuskerne befinden sich beidseits auf Höhe der Colliculi superiores, die Trochleariskerne auf Höhe der Colliculi inferiores und die Abduzenskerne am Boden des IV. Ventrikels (➤ Abb. 3.60b).

Augenbewegungen

Fixationsperioden Fixationsperioden dauern 0,2–0,6 s. Hierbei fixieren die Augen fast unbewegt ein Ziel.

Sakkaden Sakkaden (Blicksprünge) sind konjugierte, sprungartige, bewusst oder unbewusst ausgelöste Augenbewegungen, die üblicherweise ein Ziel in der Fovea einstellen. Sie können jedoch auch ohne Ziel und im Dunkeln spontan 2–3-mal/s stattfinden. Ihre Amplitude beträgt etwa 3 Winkelminuten **(Mikrosakkaden)** bis zu 90 Winkelgrad, sie dauern 15–100 ms und erreichen Geschwindigkeiten von 600–700/s (➤ Abb. 3.60a). Die Latenz zwischen visuellem Zielreiz und Sakkadenbeginn beträgt in der Regel rund 200 ms, doch kann sie sich bei gerichteter Aufmerksamkeit auf 70 ms verkürzen (Expresssakkaden). Es handelt sich um „ballistische" Bewegungen, die nach Beginn kaum korrigiert werden können. Neben einem motorischen Anstoß ist eine Einstellung der Moto-

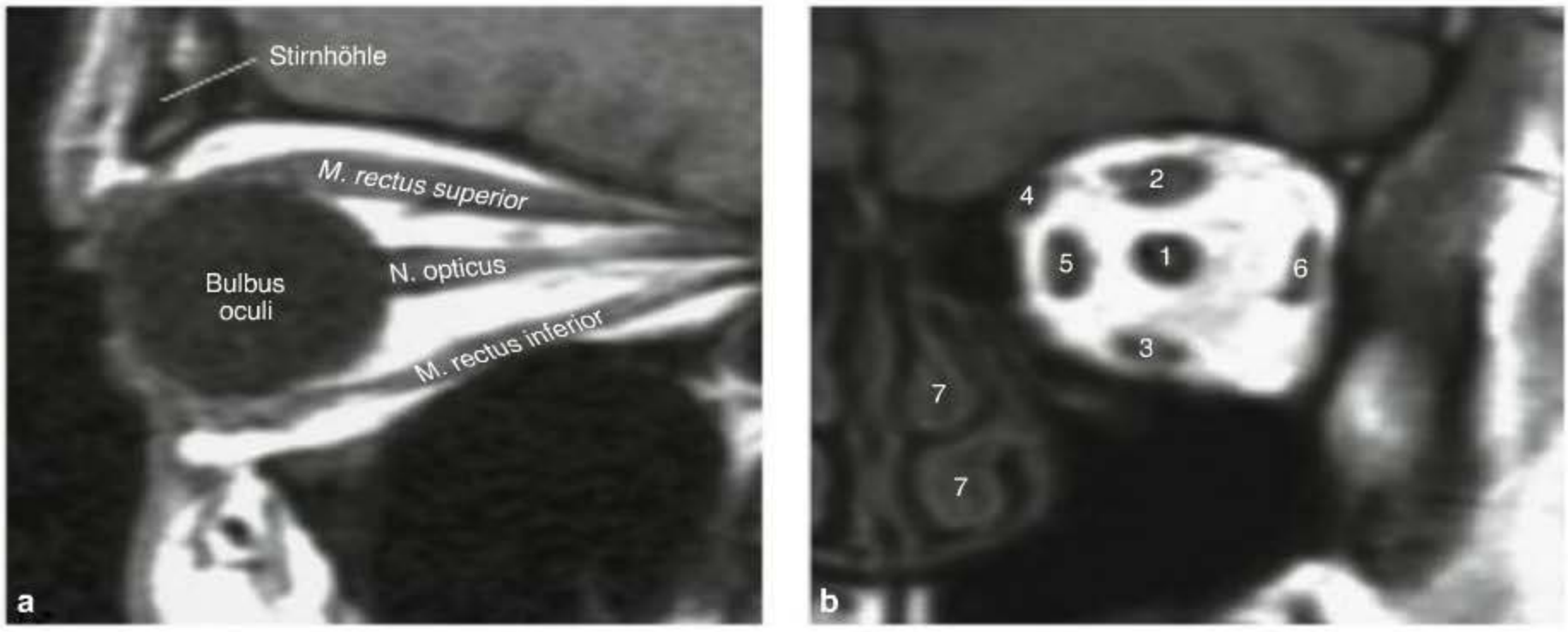


Abb. 3.58 Augenmuskeln im kernspintomographischen Bild (linkes Auge, Aufnahmen von Prof. Dr. R. Heckemann).
a Sagittalschnitt.
b Frontalschnitt; 1 = N. opticus, 2 = M. rectus sup., 3 = M. rectus inf., 4 = M. obliquus sup., 5 = M. rectus med., 6 = M. rectus lat., 7 = Conchae nasales.

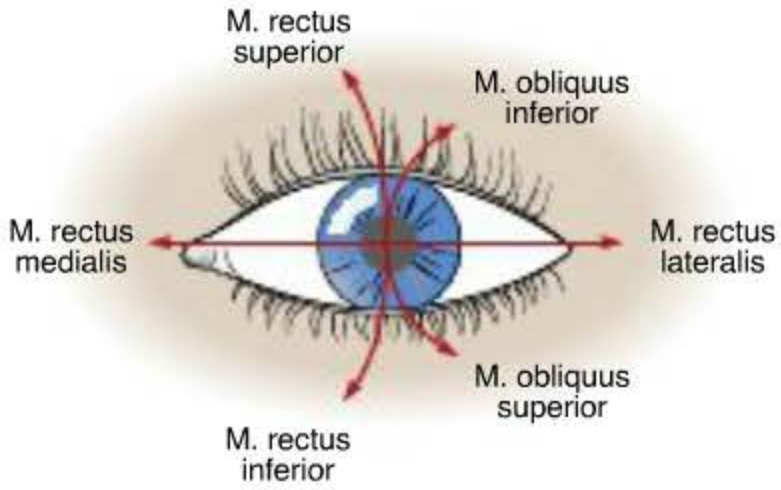


Abb. 3.59 Hauptzugrichtungen der 6 Augenmuskeln des linken Auges. Das rechte Auge verhält sich spiegelbildlich [3.19].

rik auf das Halten der Endposition notwendig. Während der Sakkade ist die Sehschärfe sehr gering, die visuelle Wahrnehmung wird zentral unterdrückt (sakkadische Suppression).

Folgebewegungen Folgebewegungen verfolgen ein kleines, bewegtes, einmal in die Fovea eingestelltes, visuelles Ziel. Die Bewegung ist konjugiert, wird bewusst ausgeführt und benötigt Aufmerksamkeit und Motivation. Das Ziel wird in der Regel innerhalb 1° von der Fovea gehalten (➢ Abb. 3.60a). Die Sehschärfe ist dabei sehr gut. Die Latenz zum Bewegungsbeginn ist kürzer als bei den Sakkaden (100–150 ms), und die Geschwindigkeit der Bewegung ist bis zu 100/s eine Funktion der Zielbewegungsgeschwindigkeit. Ist bei höheren Zielgeschwindigkeiten die Folgebewegung langsamer als das Ziel, dann kann es mithilfe zusätzlicher Sakkaden wieder „eingefangen" werden.

Vergenzbewegungen Vergenzbewegungen sind nicht konjugierte Augenbewegungen, die ein Objekt bei Annäherung (durch Konvergenz) oder Entfernung (durch Divergenz) in beiden Foveae halten können (➢ Abb. 3.60a). Bei der **Nahein-stellreaktion** wirken Brechkraftveränderung der Linse, Konvergenzreaktion (➢ Abb. 3.60a) und Pupillenreaktion sinnvoll zusammen: Während die Zunahme der Brechkraft die Sehschärfe in der Nähe gewährleistet, hält die Konvergenzreaktion das näher kommende Objekt binokular in der Fovea, und die Pupillenkontraktion reguliert die zunehmende Leuchtdichte. Unscharfe Abbildung auf der Netzhaut oder Disparität der Bilder auf beiden Netzhäuten kann Konvergenzbewegungen auslösen. Die Bewegungen haben kleine Amplituden (bis 5°) und sind langsam (Gesamtdauer etwa 1 s), haben jedoch eine relativ kurze Latenz (150–200 ms).

Optokinetische Bewegungen Sie dienen der Stabilisierung bewegter Bilder auf der Netzhaut. Das Auge folgt dem bewegten Bild mit einer Folgebewegung und springt dann mit einer Sakkade zu einem neuen Fixationspunkt entgegen der Bewegungsrichtung. Eine Folge solcher Abläufe bei kontinuierlicher Bildbewegung nennt man **optokinetischen Nystagmus** (➢ Abb. 3.60a).

MERKE

Die Richtung des Nystagmus wird nach der Richtung der schnellen Phase (Sakkade) benannt.

Vestibulookuläre Reflexe Ein vestibulookulärer Reflex (VOR) wird vorwiegend über Reize der Bogengangsorgane ausgelöst und stabilisiert die Augen gegenüber Kopfbewegungen. Längere, gleichgerichtete Bewegungen (oder Spülung des äußeren Gehörgangs mit warmem oder kaltem Wasser) führen zu einem vestibulookulären Nystagmus (➢ Kap. 3.5.3). Der VOR hat eine untere Grenze bei einer Kreisfrequenz von 0,1 Hz. Im Frequenzbereich normaler Kopfbewegungen (0,1–3 Hz) ist der Reflex nicht vollständig kompensatorisch (80–90%).

Torsionale (zyklorotatorische) Augenbewegungen Sie stabilisieren die Abbildung auf der Netzhaut gegenüber Dre-

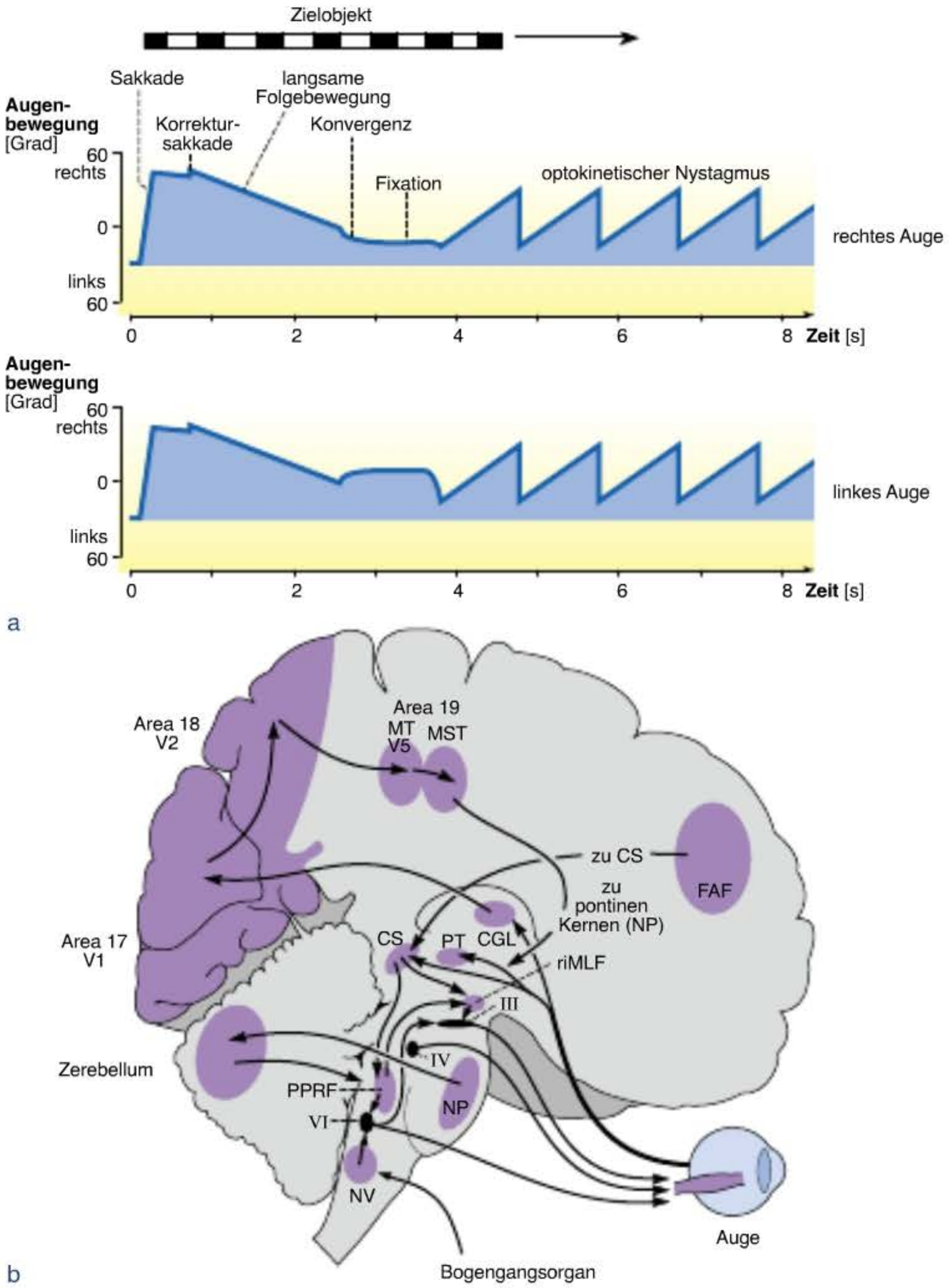


Abb. 3.60 Augenbewegungen und ihre Koordination.
a Horizontale Augenbewegungen, getrennt für rechtes und linkes Auge (Schema). Ein Zielobjekt rechts wird zuerst durch eine Sakkade, gefolgt von einer Korrektursakkade, fixiert. Die langsame Bewegung des Ziels nach links wird verfolgt. Eine Annäherung des Objekts löst eine Konvergenz aus (beachte: gegenläufige Richtung der Vergenzbewegung). Dann folgen eine Fixationsperiode und als Antwort auf das weiter entfernte, bewegte Streifenmuster ein optokinetischer Nystagmus.
b Die wichtigsten neuronalen Zentren zur Kontrolle von Augenbewegungen sind einem paramedianen Sagittalschnitt des Gehirns schematisch überlagert. CGL = Corpus geniculatum laterale; CS = Colliculi superiores; FAF = frontales Augenfeld (Area 8); MST = mediosuperiorer temporaler Kern; MT = mittlere temporale Region (Teil von V5); NP = pontine Kerne (Nuclei pontis); NV = Vestibulariskern; PPRF = parapontine Formatio reticularis; PT = Prätektum; riMLF = rostraler interstitieller Kern des medialen longitudinalen Faszikulus; III = Kern des N. oculomotorius; IV = Kern des N. trochlearis; VI = Kern des N. abducens [3.20].

hungen des Kopfs um die anteroposteriore Achse (Kopfwiegen). Es handelt sich um langsame und sakkadische Drehbewegungen der Augen mit Amplituden bis zu 15°, die durch vestibuläre (und schwächer durch visuelle) Reizung ausgelöst werden.

Koordination der Augenbewegungen

Die zentrale neuronale Kontrolle der Augenbewegungen (➔ Abb. 3.60b) erfolgt letztlich über die gemeinsame Endstrecke der Motoneurone aus den Augenmuskelkernen. Zur Ausführung einer Sakkade dient z. B. eine Entladungssalve (100–600 Hz), deren Rate die Bewegungsgeschwindigkeit und deren Dauer die Bewegungsdauer bestimmen. Antagonistische Muskeln werden zugleich gehemmt.

Prämotorische pontine Hirnstammzentren dienen der Sakkadensteuerung. Horizontale und vertikale Sakkaden werden primär in der parapontinen retikulären Formation (PPRF) erzeugt. Horizontale Sakkaden werden direkt an die Augenmuskelkerne vermittelt, während vertikale und torsionale Sakkaden unter Einbeziehung der **rostralen Formatio reticularis** des Mittelhirns (rostraler interstitieller Kern des medialen longitudinalen Faszikulus, riMLF) entstehen. Die **Vestibulariskerne** steuern selbst Informationen über die Kopfbewegungen bei und sind darüber hinaus eine wichtige Schaltstation neuronaler Signale für alle Augenbewegungen außer den Sakkaden. Die **Colliculi superiores** koordinieren den visuellen Eingang mit den Augenbewegungen. Sie wirken nicht direkt auf die Augenmuskelkerne, sondern durch Vermittlung von PPRF und riMLF. Die Colliculi superiores sind nur an Sakkaden beteiligt, z. B. beim „visuellen Greifreflex" (Erfassen eines in der Peripherie des Gesichtsfelds auftretenden bewegten Reizes mit der Fovea). Neurone in den oberen Schichten verarbeiten die topographisch organisierte visuelle Information und vermitteln sie an Neurone in tieferen Schichten zur Vorbereitung von Amplitude und Richtung der Sakkaden.

Das **Zerebellum** ist durch die Codierung der richtigen Länge auch an der sakkadischen Kontrolle beteiligt. **Area 8** im Frontalhirn (frontales Augenfeld, ➔ Kap. 5.4.1) ist mit der Einleitung bewusster, gezielter Sakkaden befasst. Projektionen gehen zum Prätektum, den Colliculi superiores und in den Bereich der pontinen Sakkadensysteme. Teile des **parietotemporalen Assoziationskortex** (besonders MT, mittlere temporale Region, MST, mediosuperiorer temporaler Kern) sind an langsamen Folgebewegungen und am optokinetischen Nystagmus beteiligt. Projektionen ziehen von hier über pontine Kerne zum Zerebellum und weiter zum Vestibulariskern.

Klinik Fehlfunktionen der Augenbewegungen

Das okulomotorische System besitzt getrennte Kontrollsysteme für die verschiedenen Augenbewegungen. Dadurch bietet es Neurologen und Ophthalmologen die besondere Möglichkeit, ohne großen technischen Aufwand aus Fehlfunktionen auf die Lokalisation von Schäden im ZNS zu schließen.

Strabismus, Diplopie

Muskuläre Fehlstellungen oder Fehlinnervationen führen zu Strabismus (Schielen) und Diplopie (Doppeltsehen).

Horizontale Blicklähmung

Bei Läsionen der PPRF sind keine horizontalen Sakkaden zur ipsilateralen Seite der Läsion möglich. Läsionen im Abduzenskern oder im frontalen Augenfeld und in den Colliculi superiores können ähnliche horizontale Blicklähmungen bedingen. Allerdings kann die ausgefallene Bewegung nach PPRF-Läsion über den VOR noch ausgelöst werden, nicht jedoch nach Abduzenskernläsionen.

Vertikale Blicklähmung

Nur beidseitige riMLF-Läsionen führen zur vertikalen Blicklähmung (Sakkaden).

Bewusste Bewegungen

Einseitige Läsionen im frontalen Augenfeld führen zu einer Lähmung für bewusste Bewegungen auf die gegenüberliegende Seite, nach beidseitigen Läsionen sind nach beiden Seiten alle bewussten lateralen Blickwendungen ausgefallen.

Nystagmus

Läsionen im Hirnstamm nahe dem Nucleus praepositus hypoglossi und Läsionen in den Vestibulariskernen führen zum Spontannystagmus (nicht durch externe Reizung ausgelöster Nystagmus). Ausfälle im Flocculusbereich des Zerebellums erzeugen einen langsameren, zentripetalen Nystagmus (zur Fovea hin), da die neue Position nach Sakkaden nicht festgehalten werden kann und das Auge deshalb wiederholte Fixationssakkaden ausführt.

Sakkadische Dysmetrie

Läsionen im Vermisbereich des Zerebellums führen zu einer sakkadischen Dysmetrie (Fehllänge der Sakkaden).

Folgebewegungen

Läsionen im parietotemporalen Kortex betreffen besonders ipsilateral gerichtete Folgebewegungen.

3.3.9 Optische Täuschungen

Die Interpretation des vom Auge an die Sehzentren und die Wahrnehmungszentren vermittelten Bildes spielt eine entscheidende Rolle für das Erkennen. Die in ➔ Abb. 3.61a dargestellten Konturen der Vase können auch als 2 sich zugewandte Gesichter aufgefasst werden. Der Kontext, in den eine Szene gestellt ist, hat eine erhebliche Bedeutung für die Interpretation des Gesehenen. Auch Erfahrung und Assoziationen wirken bei der Deutung mit (➔ Abb. 3.61d, ➔ Abb. 3.62).

Konturbildung In einer aus vielen Einzelheiten bestehenden Szene hat das Gehirn erhebliche Leistungen zu vollbringen, um die zusammengehörigen Teile zu Konturen zu verschmelzen. In ➔ Abb. 3.61b ist z. B. ein Dalmatinerhund dargestellt, der am Boden schnüffelt. Erst nach einiger Zeit gelingt es, das Tier zu erkennen. Würde es sich jedoch bewegen, könnte das Gehirn sehr viel leichter aus der gleichsinnigen Ortsversetzung zusammengehöriger Strukturen ein Ganzes, also eine Gestalt, bilden. Dabei erzeugt das Gehirn auch durchaus „unmögliche"

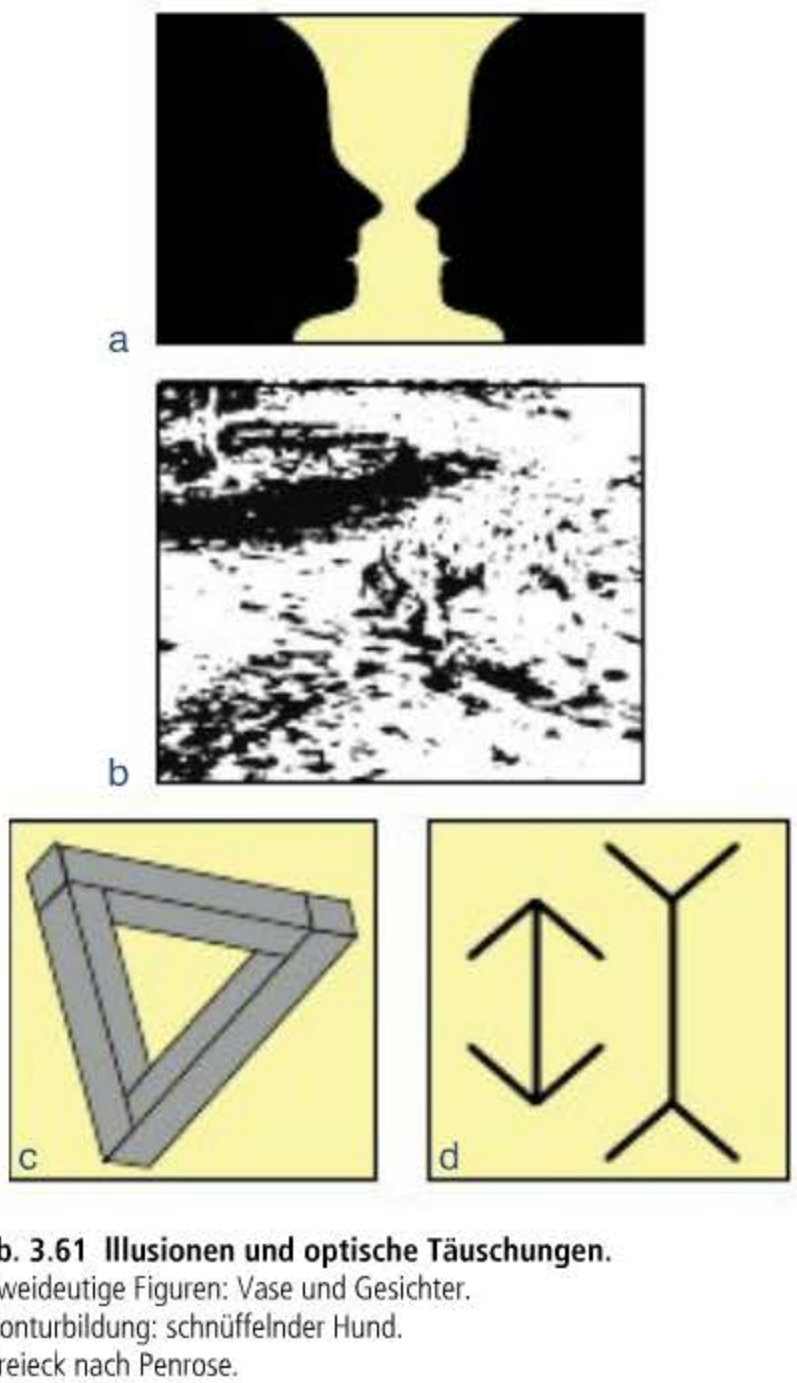


Abb. 3.61 Illusionen und optische Täuschungen.
a Zweideutige Figuren: Vase und Gesichter.
b Konturbildung: schnüffelnder Hund.
c Dreieck nach Penrose.
d Müller-Lyer-Illusion.

Figuren, etwa das Dreieck nach Penrose in ➤ Abb. 3.61c. Auch diese Illusion ist nicht sogleich aufzulösen.

Kontextbedingte Fehleinschätzungen Illusionen oder optische Täuschungen können auch kontextbedingt sein, wie z. B. die Müller-Lyer-Illusion (➤ Abb. 3.61d). Obwohl die horizontalen Linien gleich lang sind, erscheinen sie durch die zusätzlichen, entweder nach innen oder nach außen gewandten Elemente an den Enden der Linien kürzer oder länger. Eine Deutung dieser Täuschung nach R. Gregory beruht auf der Erfahrung mit perspektivischen Assoziationen. Das rechte Zeichen entspricht in seinen Konturen dem Blick in die Ecke eines Innenraums, die Vertikale wird als weiter entfernt und deshalb größer als das retinale Bild interpretiert. Das linke Zeichen entspricht demgegenüber dem Blick auf die vorspringende Ecke eines Gebäudes, bei der die Vertikale als näher und deshalb kleiner als das retinale Bild empfunden wird.

Größenwahrnehmung Schließlich spielen auch das Vorwissen über die wahre Größe und die Erfahrung mit typischen Dimensionen bestimmter Objekte eine wichtige Rolle, u. a. für die Entfernungswahrnehmung. Auf exakte Größen- und Entfernungswahrnehmung ist man vor allem in der näheren Umgebung angewiesen. Die Größe weiter entfernt gelegener Objekte wird hingegen eher durch Größenvergleich mit bekannten anderen Gegenständen in ihrer Dimension abgeschätzt. Dabei kann es ebenfalls zu erheblichen Fehleinschätzungen kommen. So genügt selbst die scheinbare Tiefe der perspektivischen Zeichnungen, um eine darauf gelegte Figur je nach Position größer oder kleiner erscheinen zu lassen (➤ Abb. 3.62).

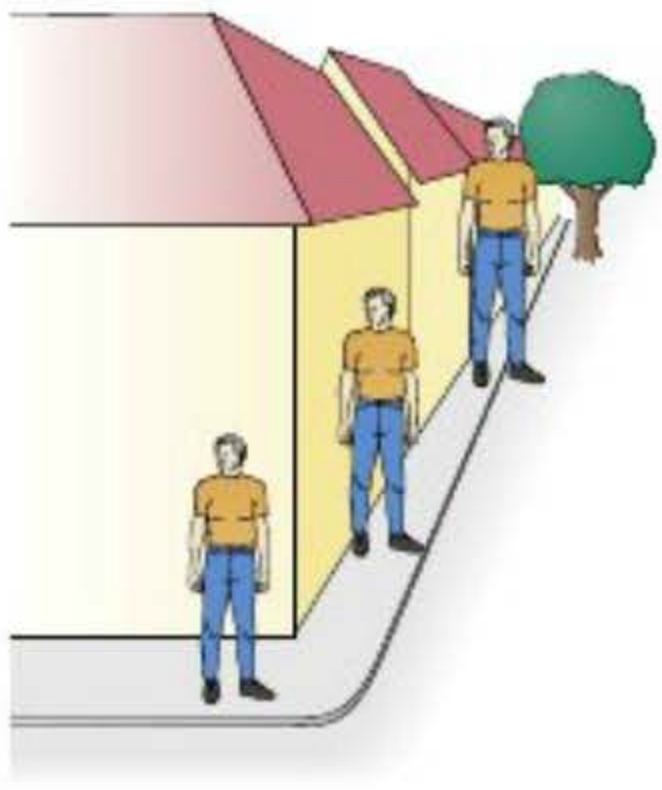


Abb. 3.62 Größenwahrnehmung. Die scheinbare Tiefe der perspektivischen Zeichnung genügt, um die 3 gleich großen Figuren unterschiedlich groß erscheinen zu lassen (nach von Campenhausen).

ZUSAMMENFASSUNG

Geometrische Optik
Durch die Optik des Auges und eine an die Augenlänge angepasste Brechkraft von Hornhaut und Linse entsteht auf der Netzhaut ein auf dem Kopf stehendes, fokussiertes Abbild der Außenwelt. Die Abbildungsschärfe hängt von der Qualität der optischen Medien ab, die durch Refraktionsfehler oder Akkommodationsprobleme gestört werden kann. Die Akkommodationsbreite, also die Brechkraftveränderung der Linse in Abhängigkeit von der Entfernung des betrachteten Gegenstands, nimmt im Alter ab (Presbyopie). Ist das Auge relativ zur Brechkraft der optischen Medien zu lang, liegt Kurzsichtigkeit vor (Myopie); ist es zu kurz, handelt es sich um eine Weitsichtigkeit (Hypermetropie).

Pupille
Die auf die Netzhaut einfallende Lichtmenge wird durch die Pupille reguliert, deren Sphinkter durch eine durch Lichteinfall gesteuerte afferente Bahn zur Area pretectalis und durch eine efferente Bahn über das Ganglion ciliare mithilfe von parasympathischen Fasern des N. oculomotorius gesteuert wird. Die Grundeinstellung der Pupillenweite wird durch den sympathisch innervierten M. dilatator pupillae geregelt. Die Pupille verengt sich beim Sehen in der Nähe (Nahreaktion bei Akkommodation und Einwärtsbewegung beider Augen) wie auch durch physiologische sympathische und parasympathische Einflüsse, die auch medikamentös verändert werden können. Pupillenfunktionsstörungen lassen sich durch den Wechselbelichtungstest sehr gut erfassen.

Augeninnendruck
Die Menge des laufend gebildeten und abfließenden Kammerwassers bestimmt den Augeninnendruck. Ist der Druck pathologisch erhöht,

kann dies zum Verlust von Ganglienzellen der Netzhaut führen (grüner Star, Glaukom); ein solcher Verlust kann auch durch Durchblutungsstörungen des Sehnervenkopfes verursacht werden.

Signalverarbeitung in der Netzhaut

Wesentliche Teile der Umsetzung des äußeren physikalischen Bildes in ein neuronales Abbild im Gehirn erfolgen in der Netzhaut. Etwa 120 Millionen dämmerungsempfindliche Stäbchen und 6 Millionen tageslichtempfindliche farbtüchtige Zapfen leiten die Informationen an Bipolar- und Ganglienzellen der Netzhaut weiter; die Information wird in der Netzhaut auf nur 1,2 Millionen Axone der Ganglienzellen, die den Sehnerv bilden, komprimiert. Diese Transduktionskaskade beginnt mit der Isomerisierung des Sehfarbstoffs, der im Vitamin-A-Sehzyklus immer wieder erneuert wird. In den Außensegmenten der Zapfen und Stäbchen wird Licht durch Aktivierung einer Phosphodiesterase, die einen Kationenkanal steuert, in ein elektrisches und schließlich in den Innensegmenten in ein chemisches Signal (Glutamat) umgesetzt. Dabei werden in den On-Kanälen aktiv Helligkeitssignale, in den Off-Kanälen aktiv Dunkelheitssignale codiert. Durch spektral unterschiedliche Zapfen (rot-, grün- und blauempfindliche Zapfen) wird Farbensehen ermöglicht und über das koniozelluläre System (blau) und das kleinzellige farbcodierende Ganglienzellsystem (parvozelluläres System, rot – grün) vorwiegend vom Netzhautzentrum im papillomakulären Bündel an das Gehirn weitergeleitet. Vornehmlich in der Netzhautperipherie befinden sich die helligkeitscodierenden magnozellulären Ganglienzellen, die besonders Bewegungssehen und Helligkeitskontraste codieren können. Genetisch bedingt können verschiedene Störungen auftreten, wie etwa Nachtblindheit, progressive Netzhautdegenerationen (Retinitis pigmentosa), Farbenblindheit oder Farbenschwäche (Protanopie und Protanomalie bei Rotzapfenausfall sowie Deuteranopie und Deuteranomalie bei Grünzapfenausfall).

Wahrnehmungsmechanismen

Für die Sehfähigkeit sehr wesentlich ist das räumliche Auflösungsvermögen des visuellen Systems, das von vielen Faktoren abhängt, wie dem Akkommodationszustand, dem Adaptationszustand, dem „Gesichtsfeldort", der Pupillenweite, der Fotorezeptordichte – aber auch vom Alter und von der Konzentrationsfähigkeit. Die Sehschärfe (Visus) wird mit normierten Sehzeichen bestimmt, die einen festen Kontrast aufweisen. Die Kontrastempfindlichkeit ist wiederum von den räumlichen Charakteristiken eines Reizes abhängig, wie auch von der Umgebungshelligkeit.

Die Anpassung an eine sich abdunkelnde Umgebungshelligkeit (Dunkeladaptation) erfolgt durch einen Übergang vom Zapfensystem auf das Stäbchensystem und ist nach ca. 20–30 min abgeschlossen, wobei sich die Empfindlichkeit um mehrere logarithmische Einheiten erhöht. Auch die zeitlichen Übertragungseigenschaften der Netzhaut hängen sehr stark von der Helligkeit ab.

Beide Augen wirken beim binokularen Einheitsbild zusammen, um räumliches Sehen zu ermöglichen. Die binokulare Fusion des Bildes beim beidäugigen Sehen erfolgt dadurch, dass einzelne Netzhautorte der beiden Retinae korrespondieren, also neuronal im Zentralnervensystem konvergieren. Bei Schielen besteht die Gefahr der Schielamblyopie, d. h., eines der beiden durch Schielen entstehenden Doppelbilder wird dauernd unterdrückt – dadurch unterbleibt die Ausbildung der Gestalterkennung in den Sehrindenarealen.

Zentrale Sehbahn

Die zentrale Sehbahn beginnt mit dem N. opticus. Die etwa 1,2 Millionen Fasern der Ganglienzellen jeden Auges ziehen im N. opticus zur Sehnervenkreuzung, in der die Fasern aus den nasalen Netzhauthälften beider Augen kreuzen. Vom nachfolgenden Tractus opticus an ist also in jeder Hemisphäre des Gehirns die gegenüberliegende Gesichtsfeldhälfte repräsentiert. Corpus geniculatum laterale im Thalamus und die folgende Sehstrahlung sind die nächsten Stationen auf dem Weg zur primären Sehrinde (Area 18, V1). Die Retinotopie (benachbarte Orte werden benachbart abgebildet) ist ein wichtiges Prinzip in der zentralen Sehbahn. Durch die hohe Zellzahl in der zentralen Netzhaut (foveal, parafoveal) ist das zentrale Gesichtsfeld im Gehirn stark vergrößert repräsentiert. Mit der Perimetrie wird das Ausmaß des monokularen Gesichtsfeldes bestimmt. Es umfasst den Bereich von 60° nasal bis 100° temporal und 75° oben bis 60° unten. 15° temporal der Fovea befindet sich der blinde Fleck (5° Durchmesser), der durch den rezeptorfreien Bereich am Austrittsort des Sehnervs bedingt ist. Neben diesem physiologischen Gesichtsfeldausfall (Skotom) kann man mit der Perimetrie auch pathologische Gesichtsfeldausfälle bestimmen, deren Position in den Gesichtsfeldern beider Augen Rückschlüsse auf den Ort der Schädigung erlaubt. Die Messung visuell evozierter Potenziale (VEP) ermöglicht eine objektive Prüfung der Funktionen der zentralen Sehbahn. Veränderungen in Latenz und Amplitude der charakteristischen Wellen (insbesondere P 100) können zur Diagnostik herangezogen werden. Im primären visuellen Kortex zeichnen sich die Zellen durch eine höhere Antwortspezifität aus (Orientierung, Bewegungsrichtung, Größe der Reize). Die zentrale Sehbahn ist durch eine massive Parallelverarbeitung gekennzeichnet, bei der ein magnozelluläres (Kontrast- und Bewegungssehen) und ein parvozelluläres System (Form-, Farben- und Detailsehen) sich von der Netzhaut ausgehend über alle Stationen nach V1 und in die höheren visuellen Areale fortsetzen. Dort verläuft das in der Netzhaut beginnende magnozelluläre System dorsal (parietal) und beantwortet die Fragen „Wo sehe ich etwas?" und „Wohin bewegt es sich?", während das parvozelluläre System ventral (inferotemporal) zu finden ist und die Frage „Was sehe ich?" beantwortet.

Augenbewegungen

Je 3 antagonistische Muskelpaare bewegen unsere Augen in der Orbita. Wir unterscheiden verschiedene Formen von Augenbewegungen: sehr schnelle, bewusste und unbewusste Sakkaden, langsamere, bewusste Folgebewegungen, langsame, unbewusste Vergenzbewegungen, den optokinetischen Nystagmus und vestibulookuläre Reflexe. Zu diesen translatorischen Augenbewegungen kommen torsionale (zyklorotatorische) Bewegungen, bei denen die Augen langsam oder auch sakkadisch gerollt werden, um das Netzhautbild gegenüber Drehbewegungen des Kopfes zu stabilisieren. Axone von 3 Augenmuskelkernen (Okulomotorius, Trochlearis, Abduzens) innervieren die verschiedenen Augenmuskeln. Neuronal werden die Sakkaden maßgeblich über pontine Hirnstammzentren (horizontale Sakkaden) und unter Einbeziehung von Mittelhirnstrukturen (vertikale Sakkaden) kontrolliert. Die Colliculi superiores steuern Sakkaden zum visuellen Greifreflex und sind den sakkadischen Hirnstamm- und Mittelhirnstrukturen vorgeschaltet. Folgebewegungen werden unter Vermittlung des visuellen parietotemporalen Assoziationskortex gesteuert; dabei sind die Vestibulariskerne die letzte Integrationsstation vor den Augenmuskelkernen.

Optische Täuschungen

Optische Täuschungen sind Ausdruck höherer visueller Funktionen, bei denen der Kontext einer Szene, unsere Erfahrung oder bestimmte Assoziationen eine wichtige Rolle spielen. Berühmte optische Täuschungen, die auf der zentralen visuellen Verarbeitung beruhen, sind die Gesichter-Vase-Illusion, die Müller-Lyer-Illusion und verschiedene perspektivische Täuschungen.

Fragen

1 Welchen Sehwinkel nimmt der Vollmond ein, und wie groß ist seine Abbildung auf der menschlichen Netzhaut?
2 Warum wird der Mensch ohne Taucherbrille unter Wasser ungefähr 45 dpt weitsichtig?
3 Welche Faktoren limitieren die Auflösungsgrenze des menschlichen Auges, und wie hoch ist ungefähr seine beste Auflösung?
4 Aufgrund welcher optischen und neuronalen Eigenschaften des Auges nimmt die Sehschärfe in der Dämmerung ab?
5 Warum ist es sinnvoll, dass im Zentrum der Fovea keine Blauzapfen vorliegen?
6 Wie kann irregulärer Astigmatismus korrigiert werden?
7 Erklären Sie den Unterschied zwischen echter Weitsichtigkeit (Hyperopie) und Altersweitsichtigkeit (Presbyopie).
8 Wie erklären Sie sich, dass emmetrope, presbyope Personen bei guter Beleuchtung oft noch ein Buch lesen können?
9 Welche Akkommodationsbreite hat ein kurzsichtiger Patient (–3 dpt), der in allen Entfernungen zwischen 33 und 10 cm scharf sehen kann?
10 Was ist der Unterschied zwischen Brennweite und Bildweite?
11 Bei einem Unfall werden der rechte Sehnerv und der linke N. oculomotorius durchtrennt. Wie verändert sich dadurch die Pupillenreaktion bei Lichteinfall?
12 Unter welchen pathologischen Bedingungen sind die Pupillen üblicherweise immer gleich weit?
13 Beschreiben Sie die verschiedenen Lichtempfänger in der Netzhaut, ihren Aufbau, ihre Verteilung und ihre Funktionsweise.
14 Wie wird sichergestellt, dass stets genug Sehfarbstoff in den Fotorezeptoren zur Verfügung steht? Bei welchen Krankheiten ist dies nicht der Fall und warum?
15 Wie schafft es die Netzhaut, die Information von ca. 120 Millionen Lichtempfängern auf nur 1,2 Millionen Fasern des Sehnervs zu komprimieren?
16 Ein farbsinngestörter Führerscheinbesitzer hat einen Auffahrunfall verursacht. Er behauptet, er habe die Bremslichter des Vordermanns nicht gesehen, weil sie unzulässig dunkel seien. An welcher Störung leidet er vermutlich?
17 Wie lange muss ein Astronom ungefähr im Dunkeln sitzen, um einen schwach leuchtenden Stern gut erkennen zu können, und welchen Netzhautbereich nutzt er, um diesen Stern dann möglichst deutlich sehen zu können?
18 Ein Patient berichtet, seit früher Kindheit blind zu sein. Sein Gesichtsfeld habe sich langsam beidseits konzentrisch eingeschränkt. Welche Verdachtsdiagnose haben Sie, und nach welchen Befunden suchen Sie bei der Augenspiegelung? Welche Tests ordnen Sie an, und wodurch wird Ihre Verdachtsdiagnose erhärtet?
19 Beschreiben Sie den neuronalen Mechanismus, mit dem wir bei Betrachtung der raschen Folge unbewegter Bilder beim Fernsehen und Film „scheinbewegte" Objekte sehen.
20 Wie werden Bewegungsrichtungen durch den elementaren Bewegungsdetektor unterschieden?
21 Was ist die Definition des Horopters?
22 Wodurch entsteht Schielamblyopie?
23 Welche Schädigung führt zu einer bitemporalen Hemianopsie (beidseitiger Ausfall des peripheren Gesichtsfeldes), und wie ist das zu begründen?
24 Welcher Teil des Gesichtsfeldes ist im rechten Corpus geniculatum laterale repräsentiert?
25 Was unterscheidet die rezeptiven Felder von Zellen in der primären Sehrinde von denen retinaler Ganglienzellen?
26 Was sind die wichtigsten Unterschiede zwischen Sakkaden und Folgebewegungen der Augen?
27 Sie blicken aus dem rechten Fenster eines vorwärts fahrenden Zuges und sitzen in Fahrtrichtung. In welche Richtung geht der dabei ausgelöste optokinetische Nystagmus?

025 IMPP-Fragen

3.4 Auditorisches System

D. Oliver, B. Fakler

Kasuistik

Christian hat am 1. Januar Geburtstag. Schon vor Mitternacht explodieren bei seiner Feier die ersten Knallkörper. Kaum aber hat das neue Jahr angefangen, da steigert sich der Lärm und ist kaum noch zu ertragen. Christians ganze Clique ist mit dabei und gratuliert ihm herzlich, Knallkörper fliegen durch die Luft, Raketen werden abgeschossen – Christian weicht einem Chinaböller aus und achtet einen Moment nicht auf die Kracher in der Luft – in der nächsten Sekunde explodiert ein Knallkörper direkt neben seinem linken Ohr. Als die Feier zu Ende geht, hört Christian auf seinem linken Ohr immer noch so gut wie nichts.

Die in der Klinik durchgeführte Ohrinspektion ergibt keinen krankhaften Befund, das Trommelfell ist nicht verletzt. Der Stimmgabelversuch nach Weber wird in das rechte Ohr lateralisiert, der Versuch nach Rinne ist auf beiden Seiten positiv. Im Audiogramm ist das Hörvermögen rechts normal, links zeigt sich dagegen ein Hörverlust, der mit 60 dB insbesondere im Bereich um 4 kHz stark ausgeprägt ist. Höhere Töne mit Frequenzen von 6 und 8 kHz werden besser gehört.

Die Diagnose lautet Knalltrauma. Der behandelnde Arzt beginnt sofort mit einer Infusionstherapie, um die Durchblutung zu verbessern. Doch obwohl das Druckgefühl langsam abklingt, bessert sich Christians Gehör auf der linken Seite überhaupt nicht mehr.

Zur Orientierung

Schall ist Träger zahlreicher Informationen. Es ist die Aufgabe des Gehörs, diese Informationen aufzufangen und zu analysieren. Dadurch können wir auch mit geschlossenen Augen komplexe Ereignisse im uns umgebenden Raum erfassen, hoch entwickelte Musik genießen, vor allem aber über Sprache verbal kommunizieren. Aufgrund der zentralen Rolle für die zwischenmenschliche Kommunikation und die Informationsaufnahme kommt dem Hörsinn eine ebenso wichtige Rolle zu wie dem Sehsinn.

Die zentrale Aufgabe des Ohrs besteht in der Umsetzung des mechanischen Reizes in ein Muster elektrischer Signale. Ort dieser mechanoelektrischen Transduktion sind die Haarzellen, die Mechanorezeptorzellen des Innenohrs. Die Funktion des auditorischen Systems beginnt aber schon mit der Schallaufnahme durch äußeres Ohr und Mittelohr und schließt die neuronale Analyse der akustischen Signale durch die zentrale auditorische Bahn mit ein.

Die Leistungen des menschlichen Gehörs sind erstaunlich: Die leisesten wahrnehmbaren Töne bewegen die reizaufnehmenden Strukturen der Sinneszellen um weniger als den Durchmesser eines Wasserstoffatoms; andererseits erstreckt sich der nutzbare Bereich bis zu Reizamplituden, die mehr als 1 Million Mal größer sind. Ebenso können Töne nur minimal unterschiedlicher Frequenzen voneinander unterschieden werden. Der Schlüssel für die hohe Sensitivität des Gehörs ist vor allem im Innenohr zu suchen. Hier findet eine raffinierte mechanische Reizanalyse statt, die der sensorischen Transduktion vorgeschaltet ist. Essenzieller Bestandteil dieses Vorgangs ist der „kochleäre Verstärker", ein Mechanismus, der aktiv mechanische Energie liefert und dadurch die Sensitivität des Innenohrs dramatisch steigert. Ein analoger Mechanismus der Signalvorverstärkung existiert in keinem anderen Sinnessystem.

Das Innenohr ist aber auch durch eine hohe Vulnerabilität gekennzeichnet. Insbesondere ist es sehr leicht durch akustische Überstimulation zu schädigen. Innenohrschwerhörigkeit ist irreversibel, da sie meist durch die Schädigung und den Untergang der Haarzellen zustande kommt. Aus diesem Grund gibt es bisher keine kausale Therapie für Innenohrschwerhörigkeiten.

3.4.1 Physiologische Akustik

Physik des Schalls

Schall Schall ist die Bezeichnung für Druckwellen, die sich in einem elastischen Medium, z. B. Luft, ausbreiten. Diese Druckwellen entstehen, wenn Luftmoleküle von einem vibrierenden Körper in Schwingung versetzt werden. Die Moleküle schwingen in der Ausbreitungsrichtung der Schallwelle um ihre Mittellage, ohne sich selbst jedoch fortzubewegen (➤ Abb. 3.63). Schallwellen sind also Longitudinalwellen: Jeder Ort einer Druckwelle erfährt abwechselnd Komprimierung und Verdünnung des Mediums, also zeitliche Schwankungen des Luftdrucks um den atmosphärischen Mitteldruck.

Amplitude und Frequenz Eine Schallwelle ist durch zwei Variablen charakterisiert, Amplitude und Frequenz:

- Die Frequenz wird in Schwingungen pro Sekunde (s^{-1} = Hz) angegeben. Ihr entspricht der subjektive Sinneseindruck „Tonhöhe", wobei hohe Frequenzen als hoher Ton und niedrige Frequenzen als tiefer Ton empfunden werden.
- Die Schallamplitude wird als Schalldruck in Pascal (Pa = $N \times m^{-2}$) oder als Schalldruckpegel (in dB SPL, s. u.) angegeben. Ihr subjektives Korrelat ist die empfundene Lautstärke.

Schallgeschwindigkeit und Wellenlänge

Die Schallgeschwindigkeit c ist abhängig vom Medium und beträgt in Luft (20 °C) etwa 340 $m \times s^{-1}$. Die Wellenlänge λ des Schalls, der Abstand zwischen zwei benachbarten Druckmaxima, ergibt sich aus Frequenz und Schallgeschwindigkeit als:

$$\lambda = c \times f^{-1}$$

Eine Schallwelle von 1 kHz hat in Luft demnach eine Wellenlänge von 0,34 m.

Formen des Schalls Schall kann in Form von Tönen, Klängen oder Geräuschen auftreten:

- Die einfachste Form des Schalls, eine Sinusschwingung, wird als Ton bezeichnet (➤ Abb. 3.64a). Reine Töne sind in unserer Umwelt selten, werden aber z. B. als Signaltöne in technischen Geräten verwendet („Piepston").
- Klänge (z. B. ein auf einem Musikinstrument gespielter „Ton") sind aus mehreren Sinusschwingungen zusammengesetzt, einem Grundton und einem oder mehreren Obertönen, deren Frequenzen ganzzahlige Vielfache des Grundtons sind (➤ Abb. 3.64b). Die relativen Amplituden der verschiedenen Obertöne machen die Klangfarbe aus, z. B. den Unterschied zwischen gleich hohen Klängen, die auf verschiedenen Instrumenten gespielt werden.
- Schall, der aus zahlreichen Frequenzen besteht, die keinen regelhaften Bezug zueinander aufweisen, nehmen wir als Geräusch wahr (➤ Abb. 3.64c). Sind alle Frequenzen des hörbaren Schalls gleichermaßen enthalten, spricht man von weißem Rauschen – in Analogie zu weißem Licht, das aus allen sichtbaren Wellenlängen zusammengesetzt ist.

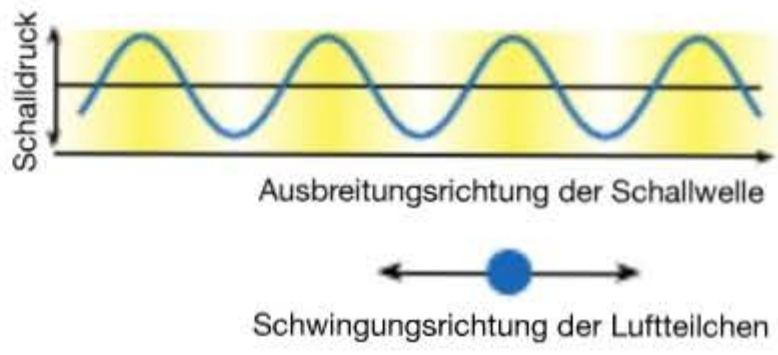


Abb. 3.63 Schema einer Schallwelle. Der alternierend helle und dunkle Hintergrund zeigt die periodische Kompression und Verdünnung der Luft durch die longitudinale Schwingung der Teilchen.

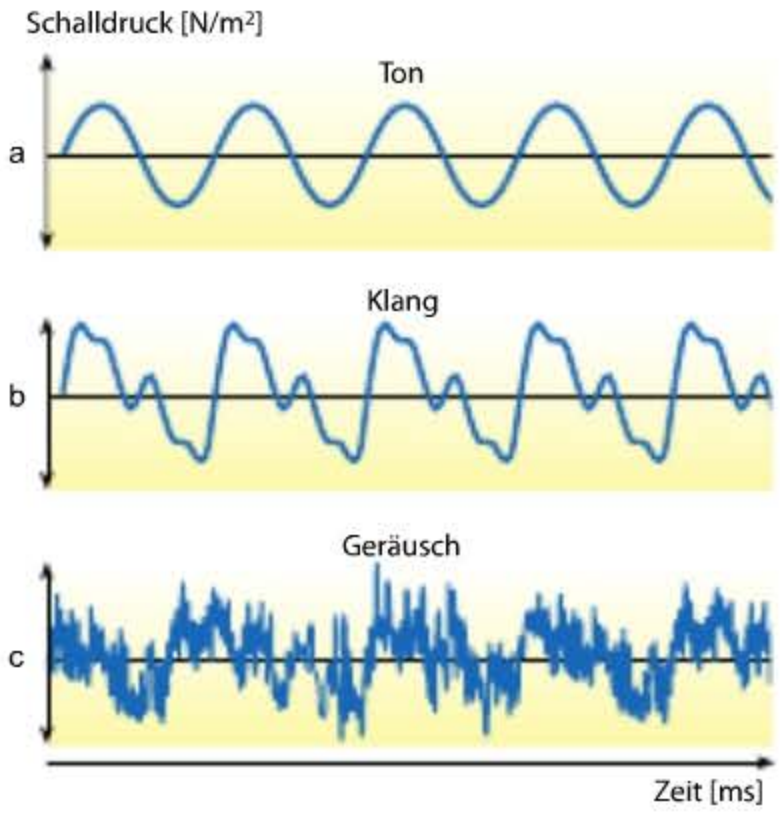


Abb. 3.64 Schallwellenformen.
a Ton als Sinusschwingung (einfachste Form des Schalls).
b Klang, aus mehreren Sinusschwingungen zusammengesetzt.
c Geräusch, bestehend aus zahlreichen Frequenzen ohne regelhaften Bezug zueinander.

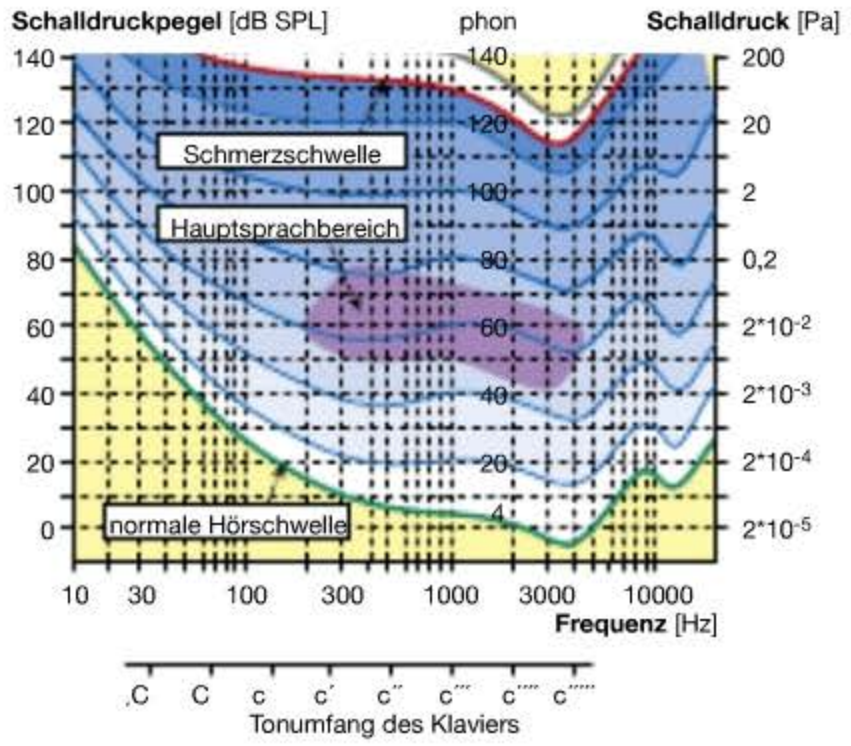


Abb. 3.65 Hörbereich des menschlichen Ohrs. Die dargestellten Linien sind Kurven gleicher Lautstärkepegel (Isophone), also gleicher Lautstärkeempfindung. Bei unterschiedlichen Frequenzen sind unterschiedliche Schalldruckpegel erforderlich, um die gleiche Lautstärkeempfindung hervorzurufen! Definitionsgemäß ist der Lautstärkepegel bei 1 kHz gleich dem Schalldruckpegel. Die Schwellenkurve entspricht der 4-phon-Isophone. Der eingetragene Hauptsprachbereich gibt den für das Sprachverständnis besonders wichtigen Frequenz- und Schalldruckpegelbereich an.

Jedes beliebige Schallereignis ist also als Summe von Sinusschwingungen unterschiedlicher Frequenz aufzufassen. Die Zerlegung einer komplexen Wellenform in diese einzelnen Sinuskomponenten wird auch als **Fourier-Analyse** bezeichnet. Die Funktionsweise des Ohrs beruht auf genau diesem Prinzip.

MERKE
Sprache enthält sowohl Klänge (Vokale) als auch Geräusche (Konsonanten).

026 Text: Hörbereich von Säugetieren

Sinnesleistungen des Ohrs

Hörbereich

Frequenzbereich Der für das menschliche Ohr wahrnehmbare Frequenzbereich erstreckt sich etwa von 16 Hz bis zu 20 kHz. Der Hörbereich umfasst damit etwa 10 Oktaven (eine Oktave entspricht einer Verdopplung der Frequenz). Infraschall ist der unter 16 Hz liegende Bereich, Ultraschall der über 20 kHz liegende. Mit zunehmendem Alter nimmt im Allgemeinen die Empfindlichkeit für hohe Frequenzen ab.

Hörschwelle und Dynamikbereich Bau und Funktionsweise des Ohrs begrenzen die Empfindlichkeit des Gehörs, sodass Schall erst ab einem Mindestschalldruck wahrgenommen wird. Dieser niedrigste hörbare Schalldruck wird als Hörschwelle bezeichnet und ist frequenzabhängig (➤ Abb. 3.65). Die Hörschwelle ist am niedrigsten bei etwa 4 kHz (absolute Hörschwelle). Oberhalb der Hörschwelle wird der Schall über einen Bereich von mehr als 6 Größenordnungen (Dynamikbereich > 1 Million) als zunehmend lauter empfunden.

MERKE
Die Hörschwelle ist der niedrigste Schalldruck, der zu einer Schallempfindung führt.

Schalldruckpegel Um diesen großen Dynamikbereich des Ohrs zu beschreiben, benutzt man in der Regel ein logarithmisches Maß für den Schalldruck, den sog. Schalldruckpegel. Die logarithmische Skala *ähnelt* den physiologischen Eigenschaften des Ohrs, nach denen die empfundene Lautstärke (s. u.) näherungsweise mit dem Logarithmus des Schalldrucks wächst (Weber-Gesetz, ➤ Kap. 3.1.5).

Der Schalldruckpegel (SPL, „sound pressure level“) hat die Einheit Dezibel (dB) und ist folgendermaßen definiert:

$$\text{SPL} = 20 \times \log (\text{Schalldruck}/\text{Referenzschalldruck})$$
$$= 20 \times \log (P/P_{ref})$$

Der Referenzschalldruck P_{ref} ist ein willkürlich festgelegter Bezugswert. Er beträgt 2×10^{-5} Pa, dies entspricht dem bei ursprünglichen Messungen ermittelten Hörschwellendruck des menschlichen Ohrs. Aus der Definition des SPL ergibt sich für jede Verzehnfachung des Schalldrucks eine Zunahme des Schalldruckpegels um 20 dB. Eine Verdoppelung des Schalldrucks entspricht einer Zunahme des Schalldruckpegels um 6 dB. Beispiele: Ist der Schalldruck eines Schallereignisses

gleich dem Referenzschalldruck, so beträgt der Schalldruckpegel 0 dB. Erhöht sich der Schalldruck hundertfach (also auf 2×10^{-3} Pa), ergeben sich 40 dB SPL ($10 \times 10 \times P_{ref}$, entspricht also 20 + 20 = 40 dB SPL). Bei Schalldrücken kleiner als P_{ref} ist der Schalldruckpegel negativ. Zur Unterscheidung von anderen in der Technik gebräuchlichen dB-Skalen fügt man an die Einheit dB den Zusatz „SPL" an, also etwa „60 dB SPL". Für ein intuitiveres Verständnis sind in ➤ Tab. 3.6 die Schalldruckpegel real vorkommender Schallquellen aufgeführt.

MERKE

Der physikalische Schalldruckpegel ist das logarithmische Maß für den Schalldruck. Er hat die Einheit dB. Schalldruck und Schalldruckpegel hängen z. B. folgendermaßen zusammen:
- Verzehnfacht sich der Schalldruck, nimmt der SPL um 20 dB zu.
- Verdoppelt sich der Schalldruck, nimmt der SPL um 6 dB zu.

Lautstärke Die subjektiv empfundene Lautstärke ist kein direktes Abbild der physikalischen Größe Schalldruckpegel, sondern reflektiert die stark frequenzabhängige Empfindlichkeit des Gehörs (➤ Tab. 3.7). Um dieser Frequenzabhängigkeit Rechnung zu tragen, wurde als Maß für die Lautstärkeempfindung der Lautstärkepegel mit der Einheit phon eingeführt. Er beruht auf dem Vergleich der empfundenen Lautstärke bei unterschiedlichen Frequenzen, sodass allen gleich laut empfundenen Tönen der gleiche Lautstärkepegel zugeordnet wird. Per Definition entspricht der Lautstärkepegel eines Tons beliebiger Frequenz dem Schalldruckpegel eines gleich laut empfundenen Tons von 1 kHz. Da der Schalldruckpegel der Hörschwelle bei 1 kHz 4 dB SPL beträgt (ermittelt anhand eines repräsentativen gesunden Probandenkollektivs), haben alle Töne der Hörschwellenkurve den Lautstärkepegel 4 phon. Kurven, die die Töne mit gleichem Lautstärkepegel verbinden, heißen **Isophonen.** Die Isophonen in ➤ Abb. 3.65 sind also so zu lesen, dass z. B. alle Töne auf der 80-phon-Isophone als gleich laut wie ein 1-kHz-Ton von 80 dB SPL empfunden werden. Der Lautstärkepegel steigt mit dem Schalldruckpegel und wird ab etwa 130 phon als schmerzhaft empfunden (Schmerzschwelle). Die 4-phon- und 130-phon-Isophonen begrenzen demnach den für das menschliche Gehör nutzbaren Bereich des Schalls, der in der Darstellungsweise von ➤ Abb. 3.65 als Hörfläche bezeichnet wird.

Tab. 3.6 Schalldruckpegel typischer Schallquellen.

Schalldruckpegel (dB SPL)	Schallquelle
140	Düsenjet
120	Schuss, naher Donner
110	Trillerpfeife (25 cm Abstand)
100	Diskothek
80	Autobahn (25 m Abstand)
60	normale Unterhaltung
40	leise Unterhaltung
30	Flüstern
20	ländliche Stille
0	absolute Stille

MERKE

Die empfundene Lautstärke wird als Lautstärkepegel (in phon) quantifiziert, der dem SPL bei 1 kHz gleichgesetzt ist. Alle Töne auf einer Isophone werden als gleich laut empfunden wie ein 1-kHz-Ton der gleichen dB-Stärke, d. h., bei 1 kHz ist der Lautstärke- gleich dem Schalldruckpegel.

027 Text: Lautstärkemessung

Amplituden- und Frequenzdiskriminierung

Wichtig für die Aufgaben des Ohrs ist jedoch nicht nur der Umfang des Hörbereichs, sondern vor allem die Fähigkeit, Schallereignisse unterschiedlicher Intensität und Frequenz voneinander zu unterscheiden. Sowohl in der Amplituden- als auch in der Frequenzdiskriminierung erbringt das Ohr erstaunliche Leistungen. So beträgt der kleinste noch wahrnehmbare Amplitudenunterschied (Unterschiedsschwelle) bei 2 Tönen im Bereich von 40 dB SPL nur 1 dB, nahe der Hörschwelle sind es immerhin noch 3–5 dB. Junge Probanden können unter Laborbedingungen im Bereich von 1 kHz 2 nacheinander gehörte Töne unterscheiden, deren Frequenzen weniger als 3 Hz voneinander getrennt sind. Die Frequenzunterschiedsschwelle liegt also unter 0,3%. Zum Vergleich: Die kleinste Tonhöheneinheit der europäischen Musik, der Halbtonschritt, entspricht einem Frequenzunterschied von 6%, ist also mehr als 20-fach größer als die maximale Frequenzauflösung des Ohrs.

Die meisten Schallereignisse in unserer Umwelt enthalten nicht nur viele Frequenzkomponenten, sondern auch schnelle zeitliche Änderungen von Frequenz und Amplitude. Ganz besonders ausgeprägt treten Amplituden- und Frequenzmodulationen in der Sprache auf, etwa bei der schnellen Abfolge von Konsonanten. Insbesondere dieses zeitliche Muster muss vom Gehör präzise registriert werden, um Sprachverständnis zu ermöglichen.

3.4.2 Aufbau des Ohrs

Das Ohr lässt sich in 4 anatomische Abschnitte gliedern, das äußere Ohr, das Mittelohr und das Innenohr sowie den Hörnerv. Äußeres und Mittelohr dienen dem Auffangen des Schalls

Tab. 3.7 Schalldruck und Lautstärke. Bei 1 kHz entsprechen sich Lautstärke- und Schalldruckpegel.

	Charakteristikum	Maß	Einheit
Schalldruck	physikalische Größe	Schalldruckpegel	dB
Lautstärke	frequenzabhängige Empfindung	Lautstärkepegel	phon

und seiner effektiven Einkoppelung in das Innenohr, sie sind also reizleitende Strukturen. Die Form der Ohrmuschel hat dabei vor allem eine Funktion bei der Schalllokalisation (s. u.).

Mittelohr

Aufbau

Das Mittelohr ist ein luftgefüllter Hohlraum, in dem die Kette der drei gegeneinander beweglichen Gehörknöchelchen Hammer, Amboss und Steigbügel (Malleus, Incus, Stapes) aufgehängt ist. Über die Tuba Eustachii, die sich beim Schlucken öffnet, steht das Mittelohr mit dem Rachenraum in Verbindung, sodass normalerweise für einen Druckausgleich zwischen Mittelohr und Außenluft gesorgt ist. Der Hammer ist am Trommelfell (Tympanum) befestigt, einer elastischen Membran, die das Mittelohr gegen den äußeren Gehörgang abschließt. Die Fußplatte des Steigbügels sitzt auf dem ovalen Fenster auf, das eine ebenfalls elastische Abschlussmembran zwischen Mittelohr und Innenohr darstellt (➤ Abb. 3.66).

Funktion

Schallweiterleitung Wird das Trommelfell von Schall in Vibration versetzt, schwingt die Gehörknöchelchenkette und überträgt den Schall über das ovale Fenster in das Innenohr. Die Aufgabe des Mittelohrs besteht aber nicht in einer einfachen Weiterleitung des eintreffenden Schalls, sondern ergibt sich daraus, dass der Schall vom gasförmigen Außenmedium in das flüssigkeitsgefüllte Innenohr geleitet werden muss und dass an einem solchen Übergang von einem Medium hoher zu einem Medium niedriger Kompressibilität prinzipiell der überwiegende Teil der Schallenergie reflektiert wird, statt in die Flüssigkeit überzutreten (höhere mechanische Impedanz [Schallwellenwiderstand] des Wassers gegenüber der Luft).

Impedanzanpassung Das Mittelohr löst das Reflexionsproblem, indem es den Druck der Schwingung stark erhöht. Diese als Impedanzanpassung bezeichnete Transformation des Schalls beruht vor allem auf dem Flächenverhältnis zwischen Trommelfell (90 mm^2) und ovalem Fenster (3 mm^2), durch das der Druck am ovalen Fenster um den Faktor 30 gegenüber dem Trommelfell erhöht wird (Druck = Kraft/Fläche). Zusätzlich führt eine Hebelwirkung der Gehörknöchelchen zu erhöhter Kraft und damit größerem Druck am ovalen Fenster. Letztlich ist die Impedanzanpassung so effektiv, dass die Schallreflexion von über 99% auf etwa 35% gesenkt und damit 65% der vom äußeren Ohr aufgefangenen Schallenergie in die Cochlea eingespeist werden.

Dämpfung der Übertragung Die Effektivität der Schallübertragung kann durch die Kontraktion der 2 Mittelohrmuskeln, die an Hammer (M. tensor tympani) und Stapes (M. stapedius) angreifen, verringert werden. Dies geschieht reflexhaft bei hohen Schalldruckpegeln (Stapediusreflex) und dient u.a. dem Schutz des Innenohrs vor Überstimulation.

MERKE

Die Funktion des Mittelohrs ist die Impedanzanpassung durch Erhöhung der Druckamplitude, um die Schallenergie effektiv aus dem gasförmigen ins wässrige Medium einzukoppeln.

Luft- und Knochenleitung

Die Schalleinkoppelung über das Mittelohr wird als **Luftleitung** bezeichnet. Im Gegensatz dazu kann Schall auch ohne Übertragung durch äußeres und Mittelohr direkt über Schwingungen des Schädelknochens in das Innenohr eingekoppelt werden, da Knochen eine ähnliche Impedanz wie die wässrige Innenohrflüssigkeit besitzen. Diese sog. **Knochenleitung** ist zwar viel ineffektiver als die Luftleitung und spielt daher für den normalen Hörvorgang eine untergeordnete Rolle, kann aber klinisch für die differenzielle Diagnose von Schwerhörigkeiten eingesetzt werden (z. B. beim Weber- und Rinne-Test, ➤ Kap. 3.4.5). Beim Sprechen erreicht ein nennenswerter Anteil des Schalls, und zwar vor allem die tieferen Frequenzen, die eigene Cochlea per Knochenleitung. In akustischen Aufnahmen fehlt dieser Anteil, und die eigene Stimme klingt ungewohnt und dünn.

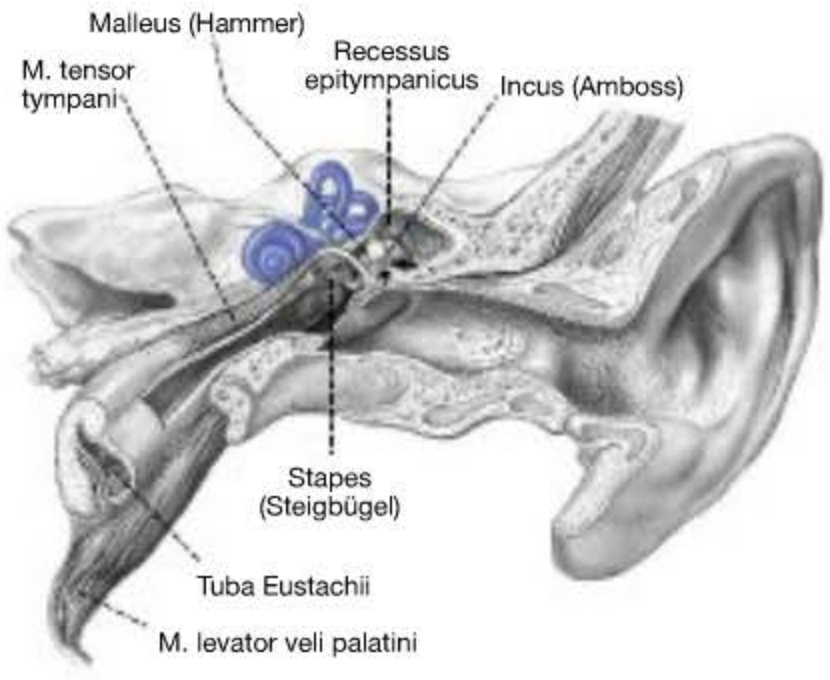


Abb. 3.66 Überblick über die Anatomie des menschlichen Ohrs. Halbschematische Darstellung eines Querschnitts durch das äußere Ohr (mit Ohrmuschel und äußerem Gehörgang), Mittelohr und Innenohr (mit Cochlea und Vestibularapparat).

Innenohr

Das gesamte Innenohr befindet sich tief im Felsenbein und ist von einer knöchernen Kapsel umgeben, dem knöchernen Labyrinth. Es besteht aus einem vestibulären Teil (Gleichgewichtsorgan; ➤ Kap. 3.5.1) und einem auditorischen Teil, der Cochlea oder Gehörschnecke.

Cochlea

Modiolus und Scalae Die zentrale Achse der schneckenartig aufgebauten Cochlea bildet ein knöcherner Kanal, der **Modiolus,** über den die Cochlea mit Nerven und Blutgefäßen versorgt wird. Um den Modiolus herum ist ein flüssigkeitsgefüllter schlauchartiger Gang gewunden, der sich spiralig von der Basis der Cochlea bis zum Apex zieht (➤ Abb. 3.67a) und beim Menschen etwa 35 mm lang ist. Tatsächlich besteht dieser Raum aus 3 parallel verlaufenden, aber durch Trennwände voneinander abgegrenzten flüssigkeitsgefüllten Gängen, den sog. Scalae (➤ Abb. 3.67b). Die obere **Scala vestibuli** und die untere **Scala tympani** stehen am apikalen Ende der Cochlea über eine Öffnung, das Helicotrema, miteinander in Verbindung. Sie sind mit **Perilymphe** gefüllt, deren Zusammensetzung weitgehend der normalen Extrazellulärflüssigkeit entspricht. Die zentrale **Scala media** dagegen enthält eine ungewöhnliche K^+-reiche Flüssigkeit, die **Endolymphe,** die von einem mehrschichtigen Transportepithel, der **Stria vascularis,** erzeugt wird. Die Tight Junctions der Epithelien um die Scala media bilden einen sehr dichten Abschluss des Endolymphraums. Scala vestibuli und Scala tympani stehen mit dem Perilymphraum des vestibulären Teils des Innenohrs in Verbindung, ebenso wie die Scala media über den Ductus reuniens in den vestibulären Endolymphraum übergeht. Am basalen Ende der Perilymphräume befinden sich das ovale (Scala vestibuli) und das runde Fenster (Scala tympani), die einen elastischen Abschluss zum luftgefüllten Mittelohr bilden.

Basilarmembran, Haarzellen, Corti-Organ Scala media und Scala tympani sind durch die **Basilarmembran** mechanisch voneinander abgegrenzt. Diese elastische, schwingungsfähige Struktur ist zwischen der äußeren Wand der Cochlea und der leistenförmig von innen in die Scalae hereinragenden knöchernen Lamina spiralis aufgespannt. Das Sinnesepithel sitzt der Basilarmembran auf. Es enthält 2 Typen von mechanorezeptiven Sinneszellen, die inneren und äußeren **Haarzellen,** die zusammen mit verschiedenen Typen von Stützzellen das **Corti-Organ** bilden. Jedes menschliche Ohr besitzt ca. 3 500 innere Haarzellen, die sich in einer einzelnen Reihe von der kochleären Basis bis zum Apex erstrecken. Die 12 000 äußeren Haarzellen sind in 3 Reihen parallel zu den inneren angeordnet. Das Corti-Organ wird von einem gelartigen Segel, der **Tektorialmembran,** überdeckt. Sie ist azellulär und besteht aus Proteinen und Proteoglykanen (u.a. Kollagen und Tectorin).

Haarzellen

Stereozilien, Kinozilium Haarzellen sind epitheliale Mechanorezeptorzellen ohne neuronale Fortsätze, die durch Tight Junctions mit den benachbarten Epithelzellen verbunden sind. Ihren Namen verdanken sie dem Haarbündel an ihrem apikalen Pol. Dieses Haarbündel besteht aus einer hochgeordneten Gruppe von stiftartigen Zellfortsätzen, den **Stereozilien.** Korrekterweise werden diese auch als **Stereovilli** bezeichnet, da sie nicht wie Zilien ein Mikrotubulusgerüst, sondern wie Mikrovilli einen dichten Kern aus quer vernetzten Aktinfilamenten enthalten. Dieses Aktingerüst verleiht den Stereozilien die Eigenschaften eines starren Stäbchens, das bei mechanischer Einwirkung um seinen Ansatzpunkt abgewinkelt wird. Grundsätzlich besitzt jede Haarzelle als Bestandteil ihres Haarbündels auch ein einzelnes echtes Zilium, das **Kinozilium;** dieses degeneriert jedoch bei kochleären Haarzellen im Gegensatz zu den vestibulären während der Entwicklung. Innerhalb der Haarbündel sind die Stereozilien wie Orgelpfeifen in Reihen angeordnet. Die Stereozilienlänge jeder Reihe ist von der einen Seite des Bündels zur anderen treppenartig abgestuft, sodass ein Haarbündel eine polare Struktur ist. Untereinander sind die Stereozilien durch extrazelluläre Verbindungen miteinander vernetzt (Tip Links, s. u.).

Innere und äußere Haarzellen Kochleäre Haarbündel bestehen aus nur wenigen Reihen von Stereozilien, die bei inneren fast gerade, bei äußeren Haarzellen jedoch V-förmig angeordnet sind (➤ Abb. 3.67c). Unterschiedlich ist auch die Form des Zellkörpers: birnenförmig bei den inneren, schlank säulenförmig bei den äußeren Haarzellen.

Die afferenten auditorischen Neurone innervieren fast ausschließlich die inneren Haarzellen. Ihre Zellkörper liegen noch in der Cochlea und bilden das Spiralganglion, ihre Axone ziehen im Modiolus abwärts und bilden im weiteren Verlauf den auditorischen Teil des N. vestibulocochlearis. Äußere Haarzellen dagegen werden hauptsächlich efferent von cholinergen Fasern innerviert, deren Zellkörper in der oberen Olive im Hirnstamm liegen.

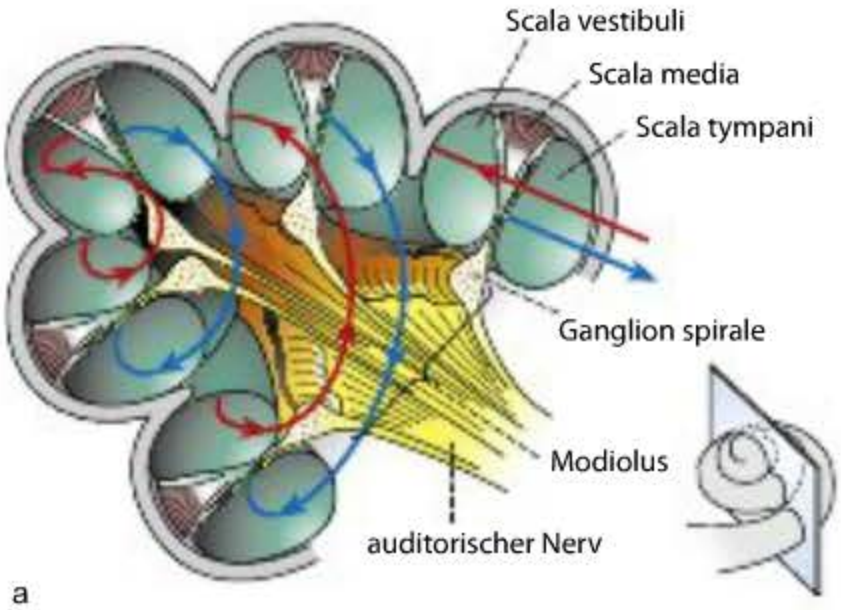
3.4.3 Funktionsweise der Cochlea

Signalverarbeitung

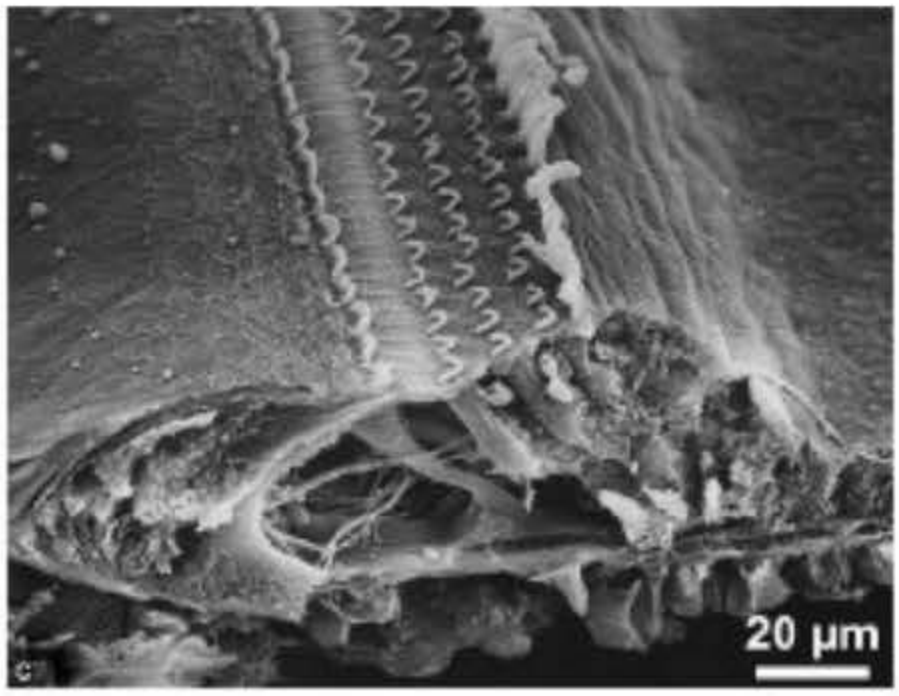
Kochleäre Mechanik I: Frequenzdispersion

Räumliche Schallanalyse Der Grundbauplan der Cochlea wird durch die Aufreihung der sensorischen Strukturen entlang der Basis-Apex-Achse bestimmt. Dieses Prinzip weist bereits auf einen Grundmechanismus der Schallanalyse hin, nämlich die räumliche Auftrennung des Schalls in seine Frequenzbestandteile. Diese werden auf die verschiedenen Abschnitte der Cochlea verteilt, in denen dann die eigentliche sensorische Transduktion stattfindet.

Schwingung der Basilarmembran Wie bereits beschrieben, wird der Schall über den Stapes ins Innenohr eingekoppelt. Die Vibration des Stapes bewegt das ovale Fenster abwechselnd nach innen und außen. Da die wässrige kochleäre Flüssigkeit praktisch inkompressibel ist, bewirkt die Stapesbewegung zwangsläufig, dass sich die Perilymphe der Scala vestibuli in Richtung des runden Fensters verschiebt. Wenn das ovale Fenster also eingedrückt wird, wölbt sich das runde Fenster vor und umgekehrt (➤ Abb. 3.68a). Der vibrierende Stapes erzeugt somit einen Wechseldruck zwischen Scala vestibuli und Scala tympani, der zu kleinsten Volumenverschiebungen zwischen



a



b

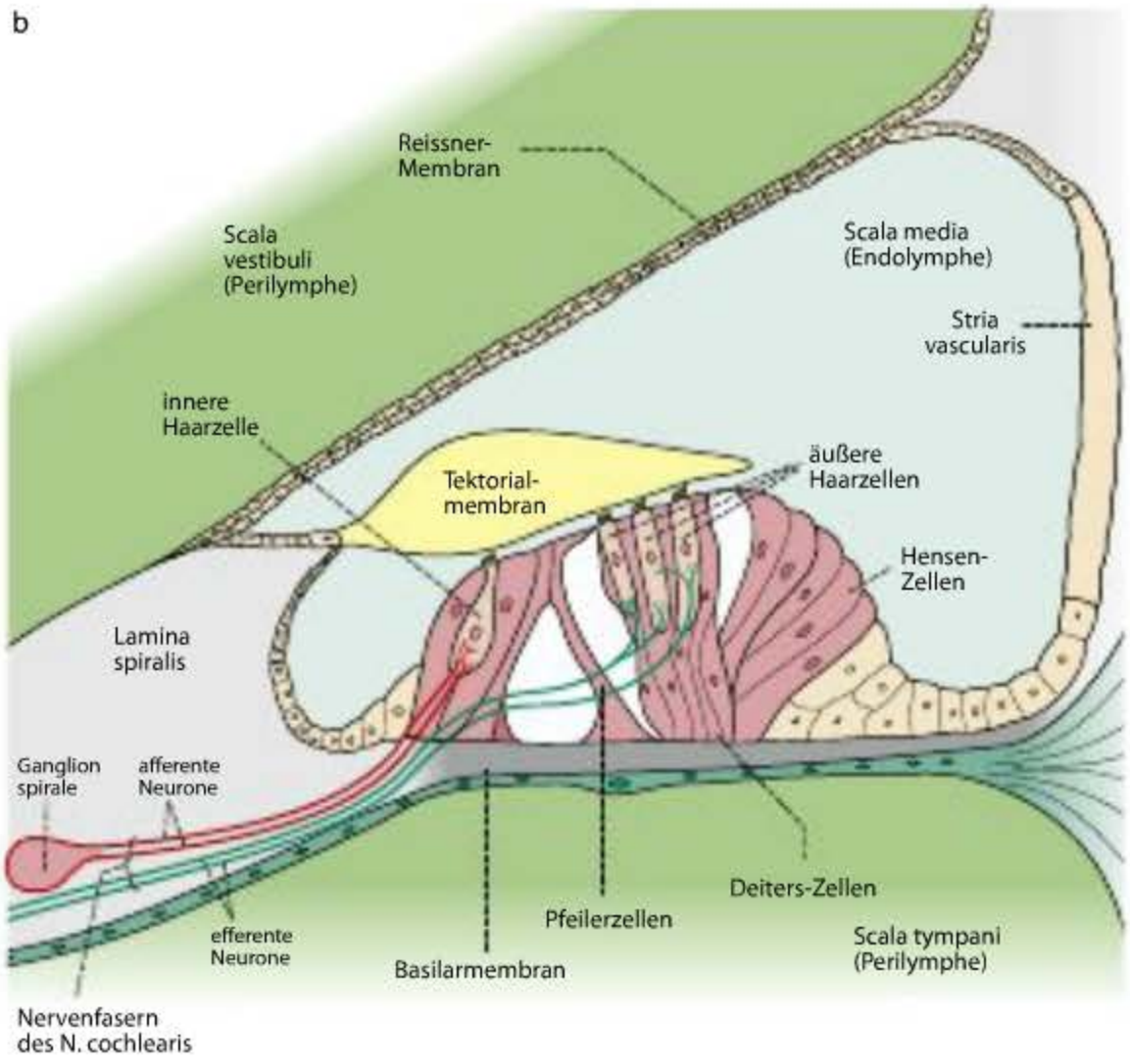


Abb. 3.67 Aufbau der Cochlea.
a Der Längsschnitt durch die Cochlea zeigt die schneckenförmig gewundene Anordnung der Flüssigkeitsräume (Scala vestibuli, Scala media, Scala tympani) sowie des Spiralganglions. Die Pfeile verdeutlichen den kontinuierlichen Verlauf mit dem Übergang von Scala vestibuli in Scala tympani am Helicotrema.
b Histologischer Querschnitt durch die Flüssigkeitsräume und das Corti-Organ (Schema).
c Corti-Organ im Rasterelektronenmikroskop. Man erkennt eine Reihe von Stereozilienbündeln der inneren Haarzellen sowie drei Reihen von V-förmigen Stereozilienbündeln der äußeren Haarzellen, darunter deren säulenförmige Zellkörper. Die normalerweise über dem Organ liegende Tektorialmembran wurde hier entfernt [3.21].

beiden Skalen und damit zu einer Schwingung der Trennwand zwischen beiden führt. Diese kochleäre Trennwand besteht im Wesentlichen aus der Basilarmembran samt aufliegendem Corti-Organ. Die Abtrennung zwischen Scala vestibuli und Scala media (Reissner-Membran) spielt mechanisch keine Rolle, sodass die Cochlea als 2 durch eine elastische Membran getrennte Räume beschrieben werden kann (➤ Abb. 3.68b). Für Infraschall und statische Auslenkungen des Stapes (etwa bei Änderung des atmosphärischen Drucks ohne Druckausgleich durch die Tuba Eustachii) sind Scala vestibuli und Skala tympani über das Helicotrema kurzgeschlossen, und die Basilarmembran wird nicht ausgelenkt.

Wanderwelle, Tonotopie Wäre die kochleäre Trennwand eine homogene Struktur, so würde sie in ihrer gesamten Länge synchron und mit allen Frequenzkomponenten des einfallenden Schalls schwingen (➤ Abb. 3.68c). Tatsächlich aber än-

dern sich ihre mechanischen Eigenschaften systematisch von der Basis der Cochlea zum Apex. Die Breite der Basilarmembran nimmt in Richtung Apex auf das 5-Fache zu; gleichzeitig wird sie dünner, wodurch ihre Steifigkeit stark abnimmt. Außerdem nimmt die Masse der schwingenden Struktur von basal nach apikal zu. Dieser mechanische Gradient führt dazu, dass die verschiedenen Abschnitte der kochleären Trennwand nicht synchron ausgelenkt werden. Stattdessen schwingt sie in Form einer **Wanderwelle,** bei der sich die Schwingungsmaxima von basal nach apikal bewegen, ähnlich einer Welle, die sich auf einer Wasseroberfläche ausbreitet. Der Steifigkeitsgradient der Trennwand führt jedoch dazu, dass die Amplitude der Wanderwelle in Richtung Apex ansteigt, ein Maximum erreicht und dahinter sehr rasch auf null absinkt (➤ Abb. 3.68c). Die Ausbreitungsgeschwindigkeit der Wanderwelle ist viel langsamer als die Schallgeschwindigkeit in Wasser und nimmt in Richtung des Schwingungsmaximums ab, sodass die Wellenlänge kleiner wird, die Schwingungsfrequenz aber konstant bleibt. Der Ort des Amplitudenmaximums ist frequenzspezifisch: Hochfrequente Schwingungen haben ihr Maximum nahe der kochleären Basis, tieffrequente nahe dem Apex. Damit werden die Frequenzen entlang der Cochlea aufgeteilt. Diese **Frequenzdispersion** ist das Grundprinzip der kochleären Schallanalyse. Sie führt dazu, dass jeder Ort entlang der Basilarmembran überwiegend von einer spezifischen Frequenz mechanisch stimuliert wird, dass ihm also eine charakteristische Frequenz zugeordnet ist. Dieses Prinzip wird als **Tonotopie** (Ortsprinzip) bezeichnet. Entsprechend besitzen alle Haarzellen und ihre nachgeschalteten afferenten Neurone eine charakteristische Frequenz, die sich aus ihrer Position entlang der Basilarmembran ergibt. Auf diese Weise werden letztlich alle Frequenzkomponenten eines Schallereignisses einzeln in parallele, entlang der Basilarmembran angeordnete neuronale Kanäle eingespeist.

MERKE

In der Cochlea verläuft die Schallschwingung als Wanderwelle auf der kochleären Trennwand vom ovalen Fenster zum Helicotrema. Aufgrund der mechanischen Eigenschaften der Basilarmembran bildet die Wanderwelle ein Maximum aus, dessen Lage frequenzspezifisch ist (für hohe Frequenzen basal – also nahe dem ovalen Fenster –, für niedrige Frequenzen apikal). Verschiedene Frequenzen werden dadurch auf unterschiedliche Bereiche der Cochlea aufgetrennt (Frequenzdispersion).

Mechanoelektrische Transduktion durch die Haarzellen

Adäquater Reiz Beim Auf- und Abschwingen der kochleären Trennwand bewegen sich das darauf liegende Corti-Organ und die Tektorialmembran synchron mit. Dabei verschieben sich die Oberseite des Corti-Organs (Lamina reticularis) und die darüber liegende Tektorialmembran leicht gegeneinander (➤ Abb. 3.69). Da die Spitzen der längsten Stereozilien der äußeren Haarzellen mit der Unterseite der Tektorialmembran verbunden sind, wird das Haarbündel dabei abwechselnd in

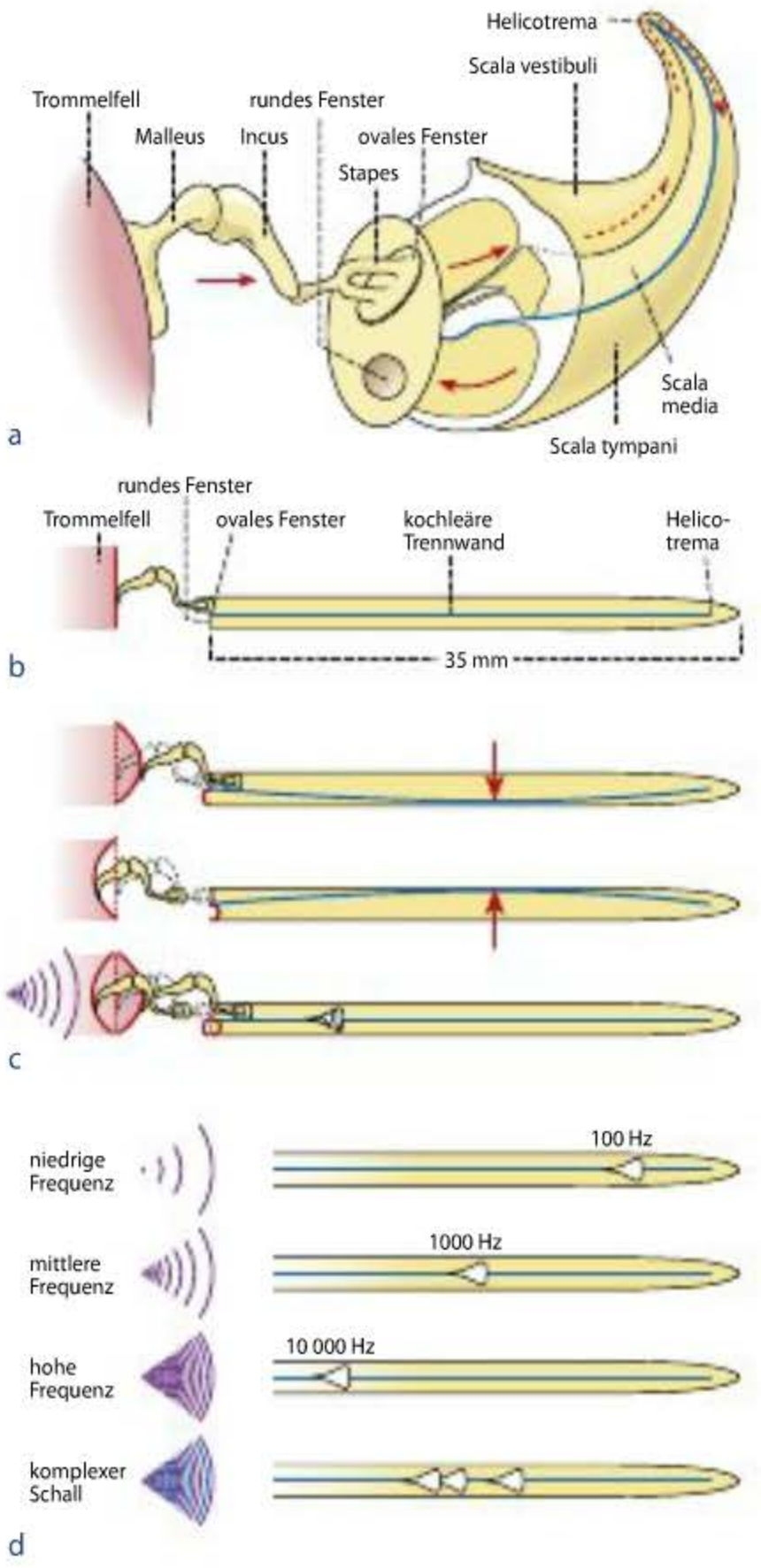


Abb. 3.68 Frequenzdispersion durch die Cochlea [3.1].
a Komponenten, die an Schallleitung und -verarbeitung beteiligt sind. Die Cochlea ist „entrollt" gezeichnet.
b Mechanisch wichtige Komponenten der Schallverarbeitung: 2 Flüssigkeitsräume werden durch die elastische kochleäre Trennwand voneinander getrennt.
c Die kolbenartige Bewegung des Stapes auf dem ovalen Fenster führt zu Druckdifferenzen zwischen Scala vestibuli und Scala tympani und zur Auslenkung der kochleären Trennwand (Pfeile; oben und Mitte). Aufgrund der zum Apex abnehmenden Steifigkeit der Basilarmembran bildet sich bei schallinduzierter Vibration des Stapes eine Wanderwelle, deren Amplitude ein lokales Maximum ausbildet (unten).
d Der Ort des Wanderwellenmaximums ist frequenzabhängig. Unterschiedliche Frequenzkomponenten des Schalls werden auf unterschiedliche Bereiche der Cochlea „abgebildet" und so aufgetrennt (Bewegungsamplituden der Gehörknöchelchen und der Basilarmembran sind stark übertrieben dargestellt).

dern sich ihre mechanischen Eigenschaften systematisch von der Basis der Cochlea zum Apex. Die Breite der Basilarmembran nimmt in Richtung Apex auf das 5-Fache zu; gleichzeitig wird sie dünner, wodurch ihre Steifigkeit stark abnimmt. Außerdem nimmt die Masse der schwingenden Struktur von basal nach apikal zu. Dieser mechanische Gradient führt dazu, dass die verschiedenen Abschnitte der kochleären Trennwand nicht synchron ausgelenkt werden. Stattdessen schwingt sie in Form einer **Wanderwelle,** bei der sich die Schwingungsmaxima von basal nach apikal bewegen, ähnlich einer Welle, die sich auf einer Wasseroberfläche ausbreitet. Der Steifigkeitsgradient der Trennwand führt jedoch dazu, dass die Amplitude der Wanderwelle in Richtung Apex ansteigt, ein Maximum erreicht und dahinter sehr rasch auf null absinkt (➤ Abb. 3.68c). Die Ausbreitungsgeschwindigkeit der Wanderwelle ist viel langsamer als die Schallgeschwindigkeit in Wasser und nimmt in Richtung des Schwingungsmaximums ab, sodass die Wellenlänge kleiner wird, die Schwingungsfrequenz aber konstant bleibt. Der Ort des Amplitudenmaximums ist frequenzspezifisch: Hochfrequente Schwingungen haben ihr Maximum nahe der kochleären Basis, tieffrequente nahe dem Apex. Damit werden die Frequenzen entlang der Cochlea aufgeteilt. Diese **Frequenzdispersion** ist das Grundprinzip der kochleären Schallanalyse. Sie führt dazu, dass jeder Ort entlang der Basilarmembran überwiegend von einer spezifischen Frequenz mechanisch stimuliert wird, dass ihm also eine charakteristische Frequenz zugeordnet ist. Dieses Prinzip wird als **Tonotopie** (Ortsprinzip) bezeichnet. Entsprechend besitzen alle Haarzellen und ihre nachgeschalteten afferenten Neurone eine charakteristische Frequenz, die sich aus ihrer Position entlang der Basilarmembran ergibt. Auf diese Weise werden letztlich alle Frequenzkomponenten eines Schallereignisses einzeln in parallele, entlang der Basilarmembran angeordnete neuronale Kanäle eingespeist.

MERKE

In der Cochlea verläuft die Schallschwingung als Wanderwelle auf der kochleären Trennwand vom ovalen Fenster zum Helicotrema. Aufgrund der mechanischen Eigenschaften der Basilarmembran bildet die Wanderwelle ein Maximum aus, dessen Lage frequenzspezifisch ist (für hohe Frequenzen basal – also nahe dem ovalen Fenster –, für niedrige Frequenzen apikal). Verschiedene Frequenzen werden dadurch auf unterschiedliche Bereiche der Cochlea aufgetrennt (Frequenzdispersion).

Mechanoelektrische Transduktion durch die Haarzellen

Adäquater Reiz Beim Auf- und Abschwingen der kochleären Trennwand bewegen sich das darauf liegende Corti-Organ und die Tektorialmembran synchron mit. Dabei verschieben sich die Oberseite des Corti-Organs (Lamina reticularis) und die darüber liegende Tektorialmembran leicht gegeneinander (➤ Abb. 3.69). Da die Spitzen der längsten Stereozilien der äußeren Haarzellen mit der Unterseite der Tektorialmembran verbunden sind, wird das Haarbündel dabei abwechselnd in

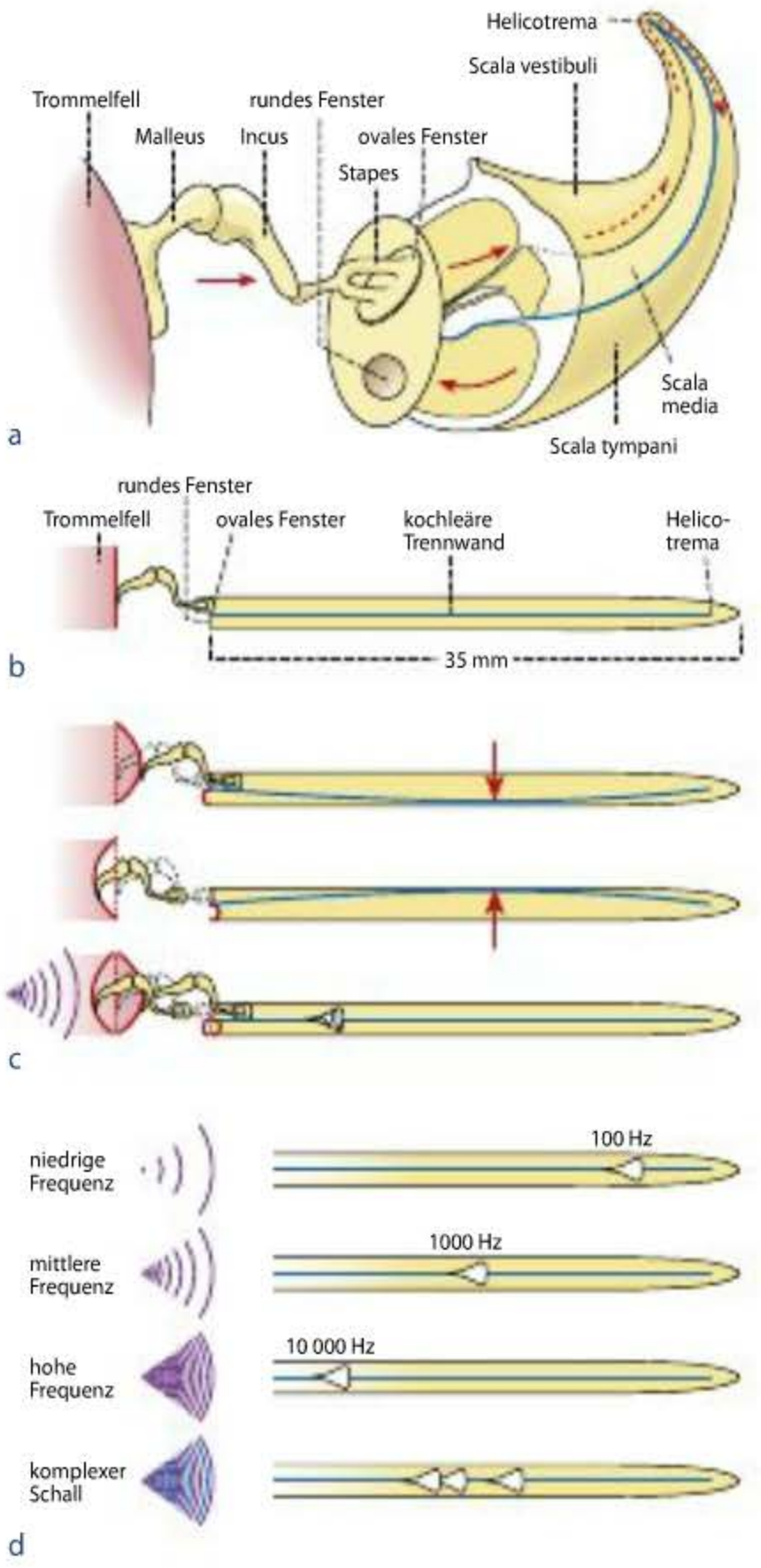


Abb. 3.68 Frequenzdispersion durch die Cochlea [3.1].
a Komponenten, die an Schallleitung und -verarbeitung beteiligt sind. Die Cochlea ist „entrollt" gezeichnet.
b Mechanisch wichtige Komponenten der Schallverarbeitung: 2 Flüssigkeitsräume werden durch die elastische kochleäre Trennwand voneinander getrennt.
c Die kolbenartige Bewegung des Stapes auf dem ovalen Fenster führt zu Druckdifferenzen zwischen Scala vestibuli und Scala tympani und zur Auslenkung der kochleären Trennwand (Pfeile; oben und Mitte). Aufgrund der zum Apex abnehmenden Steifigkeit der Basilarmembran bildet sich bei schallinduzierter Vibration des Stapes eine Wanderwelle, deren Amplitude ein lokales Maximum ausbildet (unten).
d Der Ort des Wanderwellenmaximums ist frequenzabhängig. Unterschiedliche Frequenzkomponenten des Schalls werden auf unterschiedliche Bereiche der Cochlea „abgebildet" und so aufgetrennt (Bewegungsamplituden der Gehörknöchelchen und der Basilarmembran sind stark übertrieben dargestellt).

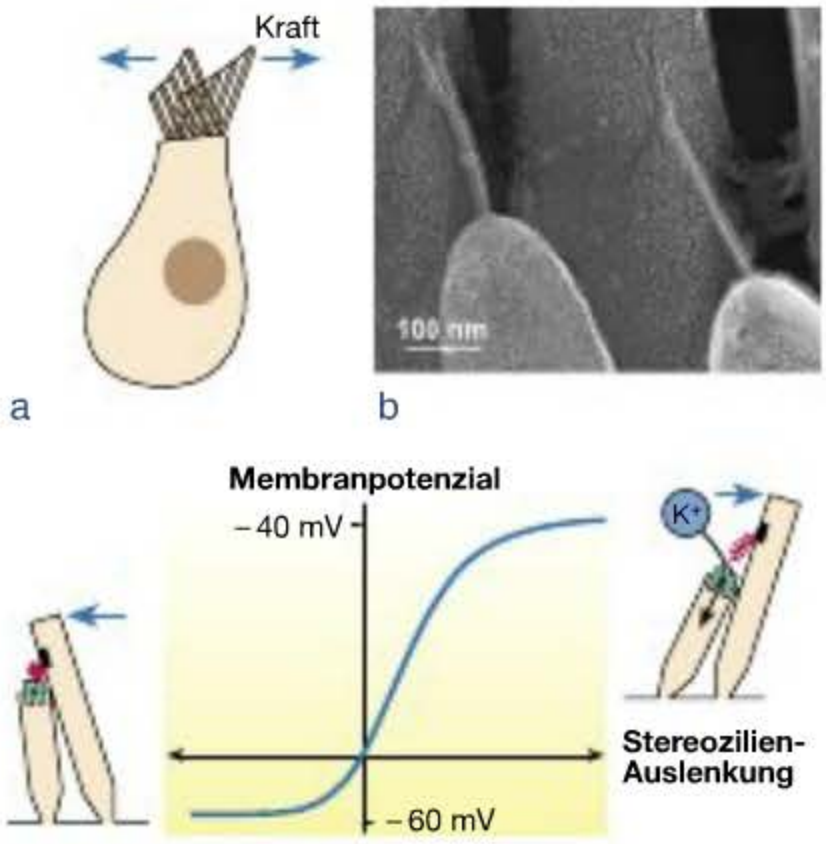


Abb. 3.70 Mechanoelektrische Transduktion.
a Die Auslenkung des elastischen Stereozilienbündels ist der adäquate Reiz für die Haarzelle. Auslenkung in Richtung auf die längsten Stereozilien dehnt die zwischen den Stereozilien aufgespannten Tip Links und ist exzitatorisch, Auslenkung in Gegenrichtung lockert die Tip Links und ist inhibitorisch.
b Die hochaufgelöste rasterelektronenmikroskopische Aufnahme eines Ausschnitts aus einem Haarbündel zeigt die Tip Links zwischen jeweils einem kleineren und dem nächstgrößeren Stereozilium [3.22].
c Modell der mechanoelektrischen Transduktion: Bei Dehnung der Tip Links öffnen die Transduktionskanäle, und die Haarzelle wird durch K^+-Einstrom depolarisiert; umgekehrt führt die Lockerung der Tip Links zum Schließen der Kanäle und zur Hyperpolarisation.
d Ableitung des Rezeptorpotenzials einer inneren Haarzelle bei Beschallung mit einem 300-Hz-Ton. Die Amplitude des Rezeptorpotenzials steigt mit zunehmendem Schalldruckpegel allmählich an [3.23].

Endolymphe in die Zelle antreibt. Das apikal in die Zelle einströmende K^+ verlässt sie schließlich wieder durch die Kaliumkanäle der basolateralen Membran und nimmt damit insgesamt einen transepithelialen Weg.

028 Text: Stria vascularis und endokochleäres Potenzial

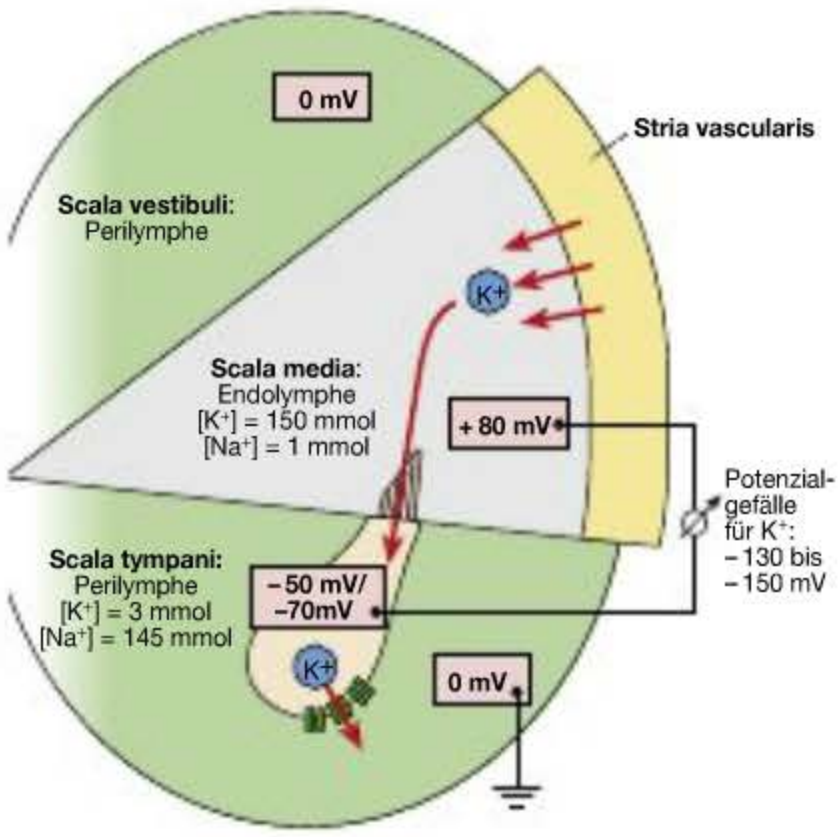


Abb. 3.71 Ionen- und Potenzialverteilung in der Cochlea. Durch aktiven K^+-Transport erzeugt die Stria vascularis die Endolymphe mit hoher K^+-Konzentration und ein positives endokochleäres Potenzial. Über der apikalen Membran der Haarzellen summieren sich das Membranpotenzial der Haarzelle und das endokochleäre Potenzial zu einer großen elektrischen Triebkraft (intrazellulär negativ) für den K^+-Einstrom durch die Transduktionskanäle.

MERKE

Beim Öffnen der Transduktionskanäle kommt es zum depolarisierenden Rezeptorpotenzial durch Einstrom von K^+ aus der Endolymphe. Der Transduktionsstrom wird von der Summe aus endokochleärem Potenzial und Membranpotenzial der Haarzelle angetrieben.

Klinik Erbliche Schwerhörigkeit

Eines von 1000 neugeborenen Kindern leidet unter einer angeborenen Schwerhörigkeit, bei einem weiteren Tausendstel kommt es noch vor dem Erwachsenwerden zu einem meist progressiven Hörverlust. Beim überwiegenden Teil dieser kongenitalen Schwerhörigkeiten handelt es sich um eine erbliche (hereditäre) Taubheit. Erbliche Schwerhörigkeit kann isoliert (nichtsyndromisch) oder zusammen mit anderen klinischen Defekten (syndromisch) auftreten.

- Mehr als 100 Genloci für nichtsyndromische Schwerhörigkeit sind bis heute beschrieben, und über 40 der verursachenden Gene und der von ihnen codierten Proteine sind bereits identifiziert worden. Die meisten nichtsyndromischen Schwerhörigkeiten sind Schallempfindungsstörungen und beruhen auf Fehlfunktionen im Innenohr.
- Noch größer ist die Zahl von syndromischen Schwerhörigkeiten: Es sind hunderte von Syndromen beschrieben, die außer Defekten anderer Organsysteme auch Schwerhörigkeit umfassen; mehr als 100 Verursachergene wurden bisher identifiziert.

Es folgen 3 Beispiele, die aufschlussreich im Hinblick auf die Funktion der Cochlea sind:

Myosin 7a (Myo7a)
Mutationen in diesem nicht in Muskelzellen vorkommenden „unkonventionellen" Myosin wurden bei Patienten mit nichtsyndromischer Schwerhörigkeit und dem sog. Usher-Syndrom gefunden. Beim Usher-Syndrom tritt kongenitale Schwerhörigkeit kombiniert mit retinaler Degeneration (Retinitis pigmentosa) auf, die schließlich zur Erblindung führt. In der Cochlea findet man Myo7a vor allem in den Haarbündeln der inneren und äußeren Haarzellen. Mutationen in Myo7a resultieren in der Disorganisation und Degeneration der Haarbündel, es ist also essenziell für die Bildung und Aufrechterhaltung der korrekten Haarbündelstruktur. Die resultierende Schwerhörigkeit kann daher auf die gestörte mechanoelektrische Transduktion aufgrund defekter Haarbündel zurückgeführt werden.

KCNQ1/KCNE1
Das Jervell- und Lange-Nielsen-Syndrom (JLN) geht auf Mutationen in den Genen für KCNQ1 oder KCNE1 zurück, die zusammen einen spannungsgesteuerten Kaliumkanal bilden. Es ist durch schwere kardiale Arrhythmien und gleichzeitige Schwerhörigkeit gekennzeichnet. Dies lässt sich einfach verstehen, betrachtet man die Funktion des Kanals in beiden Organen. Der Herz-Phänotyp resultiert aus der wichtigen repolarisierenden Funktion des Kanals in den Kardiomyozyten (I_{KS}). Im Innenohr ist KCNQ1/KCNE in der Stria vascularis exprimiert und entscheidend an der K^+-Sekretion in die Endolymphe beteiligt. Bei Defektmutationen im Kanal wird zu wenig Endolymphe produziert, und der Endolymphraum kollabiert.

Connexin 26 (Cx26)
Man schätzt, dass bis zu 40% aller kongenitalen Schwerhörigkeiten in Südeuropa und den USA durch Mutationen in dem Gen für Connexin 26 zustande kommen. Cx26 ist eines von 16 verschiedenen Connexinen, die Zell-Zell-Kanäle bilden, aus denen wiederum die Gap Junctions aufgebaut sind (➤ Kap. 2.4.1). In der Cochlea verbinden aus Cx26 aufgebaute Gap Junctions die Stützzellen im Corti-Organ untereinander und mit den umgebenden Epithelien sowie verschiedene Zelltypen der Stria vascularis miteinander. Die dadurch gebildeten epithelialen Netzwerke dienen wohl vor allem als Rezirkulationswege für die K^+-Ionen, die die Endolymphe durch die Haarzellen verlassen. Ausfall oder Fehlfunktion von Cx26 führt daher zu Störungen der Ionenhomöostase des Innenohrs.

Kochleäre Mechanik II: der kochleäre Verstärker

Die durch von Békésy (Nobelpreis für Medizin und Physiologie 1961) an der toten Cochlea entdeckte Wanderwelle und die von ihm beschriebene Frequenzdispersion reichen nicht aus, um die exzellente Frequenzselektivität zu erklären, die man an einzelnen Hörnervenfasern oder in psychophysischen Experimenten beobachtete. Tatsächlich zeigen neuere Messungen an physiologisch intakten Innenohren eine viel ortsschärfere Frequenzabbildung. Dies wird mit einem mechanischen Verstärkungsprozess in der Cochlea erklärt, der die Schwingungseigenschaften der Basilarmembran optimiert.

Funktion des kochleären Verstärkers Dieser als kochleärer Verstärker bezeichnete Mechanismus erhöht zum Ersten die Schwingungsamplitude der Basilarmembran bei niedrigen Schalldruckpegeln und ermöglicht so die hohe Sensitivität (= niedrige Hörschwelle). Zum Zweiten führt er zu einem sehr viel schärferen Amplitudenverlauf der kochleären Wanderwelle (➤ Abb. 3.72a). Dadurch überlappen die Schwingungsmaxima benachbarter Frequenzen nur minimal, und jede Haarzelle und nachgeschaltete Hörnervenfaser wird äußerst selektiv von ihrer charakteristischen Frequenz stimuliert. Dies erst ermöglicht es, feinste Frequenzunterschiede festzustellen. Allerdings findet diese Verstärkung hauptsächlich bei niedrigen bis mittleren Schalldruckpegeln unterhalb von etwa 80 dB statt. Dadurch ist die Frequenzdiskriminierung für hohe Schalldruckpegel schlechter.

Evozierte otoakustische Emission Stimuliert man ein Ohr mit einem sehr kurzen Ton, einem sog. Klick, kann man mit einem Mikrofon im Gehörgang einige Millisekunden später einen aus dem Ohr austretenden Schallpuls auffangen. Dieser aktiv im Innenohr erzeugte Schall wird als evozierte otoakustische Emission bezeichnet. Mit empfindlichen Mikrofonen können oft auch in absoluter Ruhe aus dem Ohr emittierte Töne, spontane otoakustische Emissionen, nachgewiesen werden, die in seltenen Fällen sogar mit dem bloßen Ohr wahrnehmbar sind. Otoakustische Emissionen werden als direkte Evidenz für einen aktiven Prozess in der Cochlea betrachtet.

Elektromotilität der Haarzellen Erstaunlicherweise bildet eine Sinneszellpopulation, nämlich die äußeren Haarzellen, den aktiven Verstärker. Werden diese selektiv durch ototoxische Substanzen zerstört, verschlechtert sich die Hörschwelle um etwa 50–60 dB, und die Frequenzauflösung sinkt. Wie können die äußeren Haarzellen mechanische Energie liefern? Die Länge ihres säulenförmigen Zellkörpers ändert sich mit ihrem Membranpotenzial: Depolarisation führt zur Kontraktion, und Hyperpolarisation bewirkt Elongation. Dieser als Elektromotilität bezeichnete Vorgang ist so extrem schnell, dass er, vom Rezeptorpotenzial der äußeren Haarzelle angetrieben, der Schwingung der Basilarmembran bei jeder hörbaren Frequenz folgen kann. Mit jedem Kontraktions-Elongations-Zyklus führt die Haarzelle zusätzliche Energie in die Basilarmembranschwingung ein und bewirkt so eine lokale Verstärkung. Die Elektromotilität wird von dem „Motorprotein" **Prestin** generiert, einem Membranprotein, das sehr dicht gepackt in der lateralen Membran der äußeren Haarzelle vorliegt. Die Konformation des Prestins ändert sich bei Depolarisation von einem elongierten zu einem kontrahierten Zustand. Weil das Prestin so dicht gepackt in der Membran liegt, verringert sich die Membranfläche, und die Zelle kontrahiert sich (➤ Abb. 3.72b).

029 Text: Aktive Bewegungen des Haarbündels

Inhibition der kochleären Verstärkung Äußere Haarzellen besitzen praktisch keine afferenten Verbindungen zum Gehirn. Sie werden hingegen von efferenten Nervenfasern innerviert, deren Aktivierung die kochleäre Verstärkung hemmt. Diese Hemmung vergrößert den dynamischen Bereich, verbessert

die Wahrnehmung von Schallsignalen in einer lauten Umgebung und schützt die Cochlea vor akustischer Überstimulation.

MERKE

Die äußeren Haarzellen bilden den kochleären Verstärker, sie sind elektromotil. Die inneren Haarzellen dagegen sind die eigentlichen Rezeptorzellen der Cochlea, die afferente Information über den Hörnerv an das ZNS weitergeben. Der Verlust der äußeren Haarzellen führt daher zu Schwerhörigkeit bis maximal 60 dB, wohingegen der Verlust der inneren Haarzellen oder Hörnerven die völlige Taubheit (im betroffenen Frequenzbereich der Cochlea) nach sich zieht.

Synaptische Transmission an der inneren Haarzelle

Primäre auditorische Neurone Jede innere Haarzelle wird von 10–20 primären auditorischen Neuronen mit jeweils einem einzelnen synaptischen Kontakt innerviert. Jedes dieser Neurone innerviert nur diese eine Haarzelle, sodass sich das Prinzip der Tonotopie auf der neuronalen Ebene fortsetzt. Das Neuron weist also dieselbe charakteristische Frequenz auf wie „seine" innere Haarzelle. Insgesamt besitzt jede Cochlea etwa 30 000 primäre auditorische Neurone, deren Somata das Ganglion spirale bilden und deren Axone (Hörnervenfaser) in den Hirnstamm projizieren.

Synaptische Transmission Der Transmitter der Haarzellsynapse ist Glutamat. Die synaptische Transmission geht wie bei den glutamatergen Synapsen des ZNS (s. a. ➤ Kap. 2.4) vonstatten: Während der depolarisierenden Phase des Rezeptorpotenzials öffnen sich spannungsgesteuerte L-Typ-Calciumkanäle, und das einströmende Ca^{2+} löst die Exozytose der synaptischen Vesikel aus. Freigesetztes Glutamat bindet dann an postsynaptische Glutamatrezeptoren vom AMPA-Typ, deren Öffnung schnelle exzitatorische postsynaptische Potenziale (EPSP) im postsynaptischen Neuron generiert. Diese lösen schließlich Aktionspotenziale aus.

Prinzipien der Schallcodierung im auditorischen Nerv

Amplitude Die Schallamplitude wird im Hörnerv durch die Aktionspotenzialfrequenz codiert. Die Hörnervenfasern weisen meist auch in Ruhe eine spontane Entladungsrate auf, die durch einen Schallstimulus stets erhöht wird. Je größer der Schalldruckpegel und damit das präsynaptische Rezeptorpotenzial ist, desto höher wird die Frequenz, bis sie bei maximal wenigen 100 Hz sättigt. Die Aktionspotenzialfrequenz eines einzelnen Neurons kann deshalb jedoch nur über einen Bereich von etwa 50 dB variiert werden. Um den gesamten dynamischen Bereich von 120 dB abzudecken, wird daher jede Haarzelle von Neuronen mit unterschiedlicher Erregungsschwelle kontaktiert, sodass bei steigendem Schalldruckpegel zunehmend Neurone mit höherer Erregungsschwelle rekrutiert werden (➤ Abb. 3.73). Dass einer einzelnen inneren Haarzelle so viele postsynaptische Neurone zugeordnet sind, ist also nicht Anzeichen einer Redundanz, sondern notwendig für die neuronale Codierung des gesamten Dynamikbereichs der Cochlea.

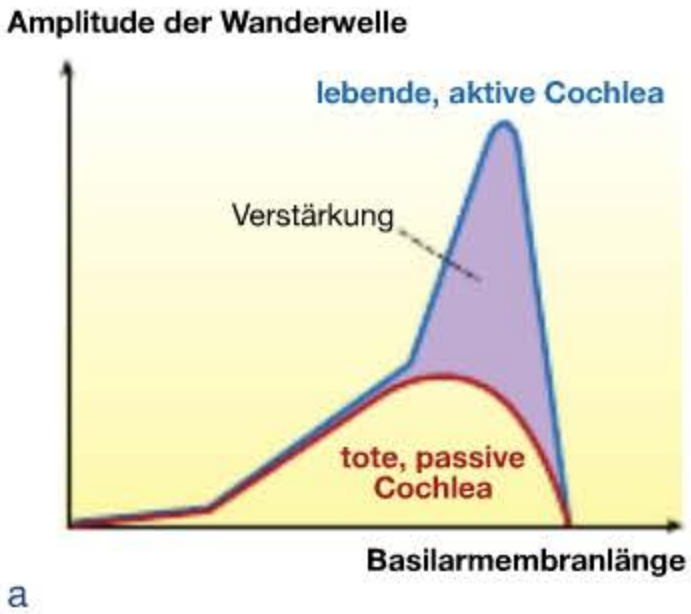


Abb. 3.72 Aktive kochleäre Verstärkung.
a Vergrößerung und Verschärfung der Wanderwelle durch den aktiven mechanischen Verstärkungsmechanismus (Schema).
b De- und hyperpolarisierende Phasen des Rezeptorpotenzials lösen schnelle Kontraktions-Elongations-Zyklen der äußeren Haarzellen aus, die wiederum die Basilarmembranschwingung verstärken (positive Rückkoppelung). Die Elektromotilität der äußeren Haarzellen wird durch spannungsabhängige Konformationsänderungen des Membranproteins Prestin generiert.

MERKE

In der inneren Haarzelle ist die Stimulusamplitude durch die Größe des Rezeptorpotenzials codiert, im Hörnerv über die Aktionspotenzialfrequenz. Der große dynamische Bereich (120 dB) wird durch Rekrutierung von Neuronen unterschiedlicher Schwelle abgedeckt.

Frequenz Zur Analyse der Schallfrequenz benutzt das ZNS zwei verschiedene Prinzipien:

- Tonotopie bzw. Ortscodierung,
- Periodizitätsanalyse bzw. Phasenkoppelung.

Da jeder Ort entlang der Basilarmembran überwiegend von einer spezifischen Frequenz mechanisch stimuliert wird **(Tonotopie)** und jedes Neuron präferenziell auf seine charakteristische Frequenz reagiert, ist die Information über die Frequenz in der Identität des erregten Neurons enthalten. Die Frequenz wird also mit einem **Ortscode** übermittelt.

Bei höheren Schallintensitäten werden die Hörnervenfasern aber zunehmend auch von abweichenden tieferen und höheren

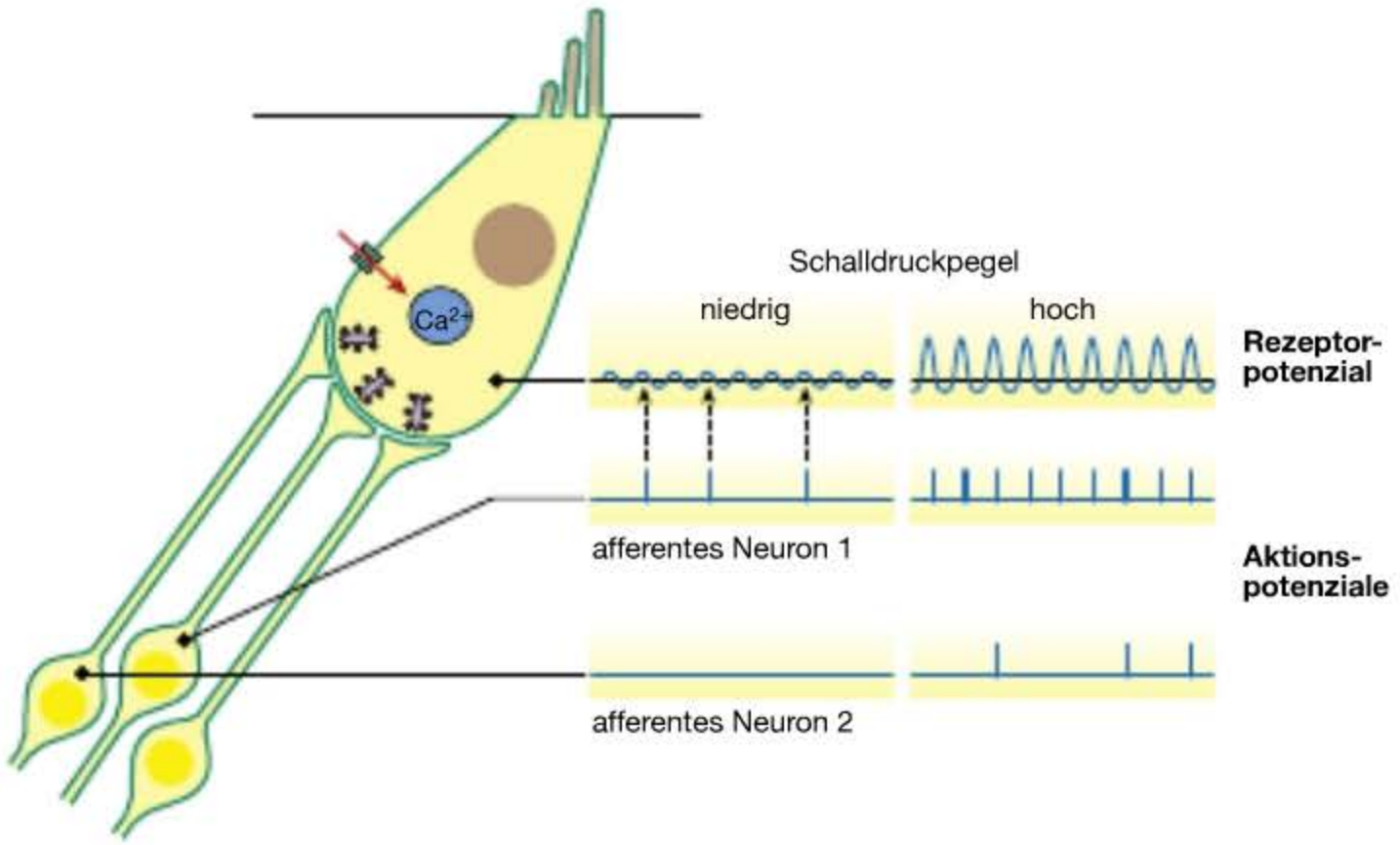


Abb. 3.73 Synaptische Transmission und Signalcodierung im Hörnerv. Die depolarisierende Phase des periodischen Rezeptorpotenzials löst an der afferenten Synapse der inneren Haarzelle über die Öffnung spannungsgesteuerter Calciumkanäle die Transmitterfreisetzung aus. Exzitatorische postsynaptische Potenziale in den afferenten Nervenendigungen (nicht dargestellt) lösen phasengekoppelte Aktionspotenziale aus. Die Stimulusgröße wird über die Frequenz der Aktionspotenziale codiert und darüber, dass erst mit zunehmender Stimulusgröße zusätzliche Hörnervenfasern (Neuron 2 mit höherer Erregungsschwelle) rekrutiert werden.

Frequenzen erregt. Insbesondere hier wird die Ortscodierung durch ein zweites Codierungsprinzip komplementiert, die **Periodizitätsanalyse,** die auf dem zeitlichen Muster der Aktionspotenziale beruht. Der Zeitpunkt der Aktionspotenziale ist nicht zufällig verteilt, sondern steht in einer festen Beziehung zur Phase des Rezeptorpotenzials (➤ Abb. 3.73). Dieser Sachverhalt wird **Phasenkoppelung** (Phase Locking) genannt und tritt bei Frequenzen bis zu 5 kHz auf. Phasenkoppelung ist möglich, da die Haarzellsynapse so schnell und zuverlässig arbeitet, dass die postsynaptische Depolarisation mit einer sehr kurzen und genau definierten Verzögerung auf die depolarisierende Phase des Haarzellrezeptorpotenzials folgt. Damit steht das phasengekoppelte Aktionspotenzial natürlich auch in fester zeitlicher Beziehung zur Schallschwingung.

030 Text: Schwingungsfrequenz und Phasenkoppelung

Die Phasenkoppelung ist außerdem für die Bestimmung der Schallrichtung äußerst wichtig, da hierzu die Laufzeitunterschiede des Schalls zu den beiden Ohren analysiert werden (s. u.). Dafür ist eine sehr exakte Information über den Phasenunterschied zwischen Schallschwingungen in beiden Ohren notwendig.

MERKE

Bis ca. 5 kHz bleibt eine feste zeitliche Beziehung zwischen Stimulusphase und Aktionspotenzialzeitpunkt bestehen (Phasenkoppelung).

Reizfolgepotenziale

Weil viele Haarzellen und Hörnervenfasern gleichzeitig erregt werden, kann man die elektrische Aktivität dieser Zellen mit extrazellulären erregungsfernen Elektroden, z. B. am runden Fenster, als sog. **Elektrokochleogramm** messen (➤ Abb. 3.74). Am Beginn und Ende des Schallpulses werden viele Nervenfasern synchron erregt. Ihre Aktivität ist als **Summenaktionspotenzial** zu erkennen. Während der Dauer der Stimulation tritt das sog. **Mikrofonpotenzial** auf. Es stellt ein exaktes elektrisches Abbild des Schallreizes dar, ganz analog zur Funktionsweise eines Mikrofons. Mikrofonpotenziale resultieren aus kleinen Schwankungen des endokochleären Potenzials, die durch das Öffnen und Schließen der Transduktionskanäle, vor allem der äußeren Haarzellen, hervorgerufen werden. Sie sind

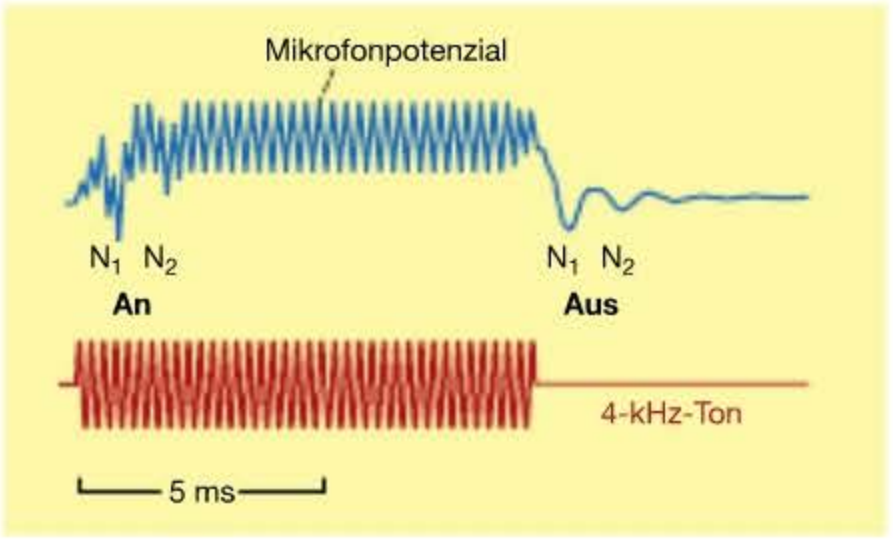


Abb. 3.74 Elektrokochleogramm (Schema). Mit einer durch das Trommelfell gestochenen Nadelelektrode werden am runden Fenster Reizfolgepotenziale gemessen. Das Summenaktionspotenzial ist bei Stimulusbeginn (An) und -ende (Aus) als langsamere Variation des Messsignals zu erkennen. Seine Hauptkomponenten werden mit N1 und N2 bezeichnet. Das Mikrofonpotenzial gibt während der gesamten Stimulation die Frequenz des akustischen Reizes (unten) wieder [3.24].

also quasi ein Spiegelbild der mechanoelektrischen Transduktion und dabei äußerst präzise: Werden die Mikrofonpotenziale durch einen Lautsprecher verstärkt, ist es ohne Weiteres möglich, das ursprüngliche akustische Signal, z. B. einen gesprochenen Satz, zu verstehen. Beide Potenzialtypen können diagnostisch genutzt werden und liefern Informationen über den physiologischen Zustand unterschiedlicher Aspekte des Innenohrs.

3.4.4 Architektur und Funktion der Hörbahn

Auf- und absteigende Bahnen

Damit das Gehirn mithilfe der von der Cochlea codierten Signale ein Wort erkennen oder eine Schallquelle lokalisieren kann, werden in den Zentren der aufsteigenden Hörbahn zunehmend komplexe Muster in Zeit, Frequenz und Intensität extrahiert und analysiert.

Aufsteigende Bahnen Die wichtigsten aufsteigenden Bahnen sind, ausgehend von einem Ohr, in ➤ Abb. 3.75 dargestellt. Trotz der Komplexität der auditorischen Verschaltungen lassen sich einige grundlegende Prinzipien feststellen:

- Das neuronale Signal erreicht über 4–6 Verschaltungsstationen den auditorischen Kortex.
- Das Prinzip der Tonotopie bleibt erhalten: Viele Neurone in den Projektionsgebieten der auditorischen Bahnen bis hinauf in den auditorischen Kortex besitzen charakteristische Frequenzen. Innerhalb des jeweiligen Kerngebiets sind die Neurone so angeordnet, dass ihre charakteristische Frequenz entlang einer morphologischen Achse systematisch von tiefen zu hohen Frequenzen variiert. Auch die Projektion von einem Kern auf den nächsten folgt daher dem tonotopen Prinzip.
- Die Signale eines jeden primären auditorischen Neurons werden divergent auf verschiedene Kerne des Hirnstamms verschaltet. In diesen parallelen Kanälen werden jeweils spezifische Attribute des Schalls analysiert.
- Neurone aus verschiedenen Hirnstammkernen projizieren in die kontralaterale Gehirnhälfte. Binaurale konvergente Verschaltungen ermöglichen die Verrechnung von Signalen aus beiden Ohren. Sie dienen z. B. der Schalllokalisierung.

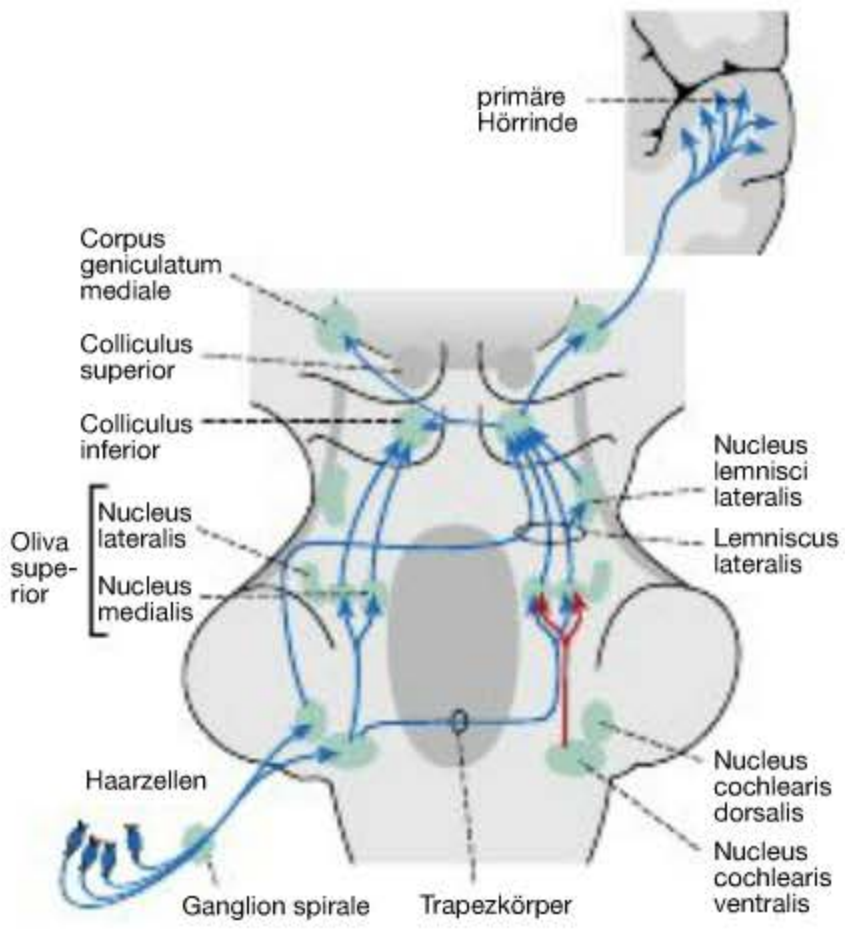


Abb. 3.75 Aufbau des zentralen auditorischen Systems. Dargestellt sind nur die wichtigsten von der linken Cochlea ausgehenden aufsteigenden Projektionen (blau). Durch ausgiebige kontralaterale Projektionen wird ein großer Teil der Information aus der linken Cochlea in der rechten Gehirnhälfte verarbeitet. Zusätzlich sind diejenigen Projektionen aus der rechten Cochlea dargestellt (rot), die die erste binaurale Verschaltung in der superioren Olive bilden.

Absteigende Bahnen Darüber hinaus gibt es absteigende (efferente) Bahnen, die u. a. in der Cochlea enden und deren Funktion modulieren.

Im Folgenden sollen die wichtigsten Projektionen und Kerngebiete dargestellt und ausgewählte neuronale Mechanismen erläutert werden.

Nucleus cochlearis

Die Axone aller primären auditorischen Neurone eines Ohrs enden im ipsilateralen Nucleus cochlearis. Beim Eintritt in den Hirnstamm verzweigen sie sich, wobei jede Axonkollaterale in einen bestimmten, tonotop organisierten Kernbereich des Nucleus cochlearis zieht. Bereits die postsynaptischen Neurone verschiedener Bereiche des Nucleus cochlearis unterscheiden sich in ihrem Antwortverhalten auf den kochleären Input:

- Die Zelltypen des **ventralen Nucleus cochlearis** bewahren in ihrer Aktivität im Wesentlichen das Aktionspotenzialmuster der Hörnervenfasern, ihr Antwortverhalten wird daher auch als „primary-like" bezeichnet.
- Im **dorsalen Nucleus cochlearis** liegende Zellen haben bereits ein komplexeres Antwortverhalten. Sie reagieren z. B. auf einen anhaltenden synaptischen Eingang nur mit einer kurzen initialen Erregung. Damit findet schon hier eine erste Musteranalyse des Schalls statt.

Die in den unterschiedlichen Bereichen des Nucleus cochlearis liegenden Zellgruppen projizieren in unterschiedliche Kerne des Hirnstamms und führen so die Signale in parallele auditorische Bahnen, die jeweils der Auswertung spezifischer Merkmale des Schalls dienen.

Oliva superior

Schalllokalisierung Der aus mehreren Kernen bestehende **obere Olivenkernkomplex** ist der erste auditorische Kernbereich, der binauralen Input erhält (➤ Abb. 3.75). Er hat eine zentrale Bedeutung, um die Schallquelle zu lokalisieren:

031 Text: Weitere Mechanismen der Schalllokalisierung

- Die mediale superiore Olive (MSO) wertet Zeitunterschiede aus.

- Die laterale superiore Olive (LSO) wertet Intensitätsunterschiede aus.

Aufgabe der MSO Schall, der aus einer Richtung seitlich des Kopfes eintrifft, erreicht das der Schallquelle abgewandte Ohr später als das ihr zugewandte. Je größer der Winkel der Schallrichtung gegenüber der Mittellage ist, desto größer wird dieser interaurale Laufzeitunterschied. Er beträgt maximal ca. 600 µs bei einer Position der Schallquelle von 90° gegenüber der Mittellage. Das menschliche Gehör kann aber Schallquellen unterscheiden, deren Laufzeitunterschiede lediglich um 10 µs differieren; das entspricht einem Richtungsunterschied von nur 1°.

Jedes MSO-Neuron wird von Neuronen des ipsilateralen und kontralateralen ventralen Nucleus cochlearis innerviert, die die zeitliche Beziehung zwischen Signalen aus beiden Ohren in ihrem Feuerverhalten wiedergeben. Dies erfordert eine präzise Phasenkoppelung zwischen eintreffendem Schall und dem Aktionspotenzialmuster; daher werden im MSO vorwiegend niedrige Frequenzen verarbeitet.

Aufgabe der LSO Neurone in der lateralen superioren Olive erhalten ebenfalls binauralen synaptischen Eingang, und zwar von Neuronen des ipsilateralen ventralen Nucleus cochlearis direkt und vom kontralateralen ventralen Nucleus cochlearis indirekt über einen zwischengeschalteten Kern. Auch diese Neurone berechnen die Schallrichtung, im Gegensatz zum MSO, jedoch aus Schallintensitätsunterschieden zwischen beiden Ohren. Da Schall beim Durchtritt durch den Schädel absorbiert wird, ist der Schalldruckpegel an der der Schallquelle abgewandten Seite niedriger (bis zu 20 dB). Hohe Frequenzen werden im Gewebe stärker absorbiert als tiefe; deshalb verarbeiten LSO-Neurone anders als diejenigen des MSO hauptsächlich Signale aus dem hochfrequenten Bereich des eintreffenden Schalls.

Colliculus inferior

Axone aus der oberen Olive verlaufen zusammen mit Fasern aus dem kontralateralen dorsalen Nucleus cochlearis in einem aufsteigenden Trakt, dem **Lemniscus lateralis,** nach rostral. Hier endet ein Teil der Axone im Nucleus lemnisci lateralis, die meisten projizieren jedoch direkt in den Colliculus inferior. Der Colliculus inferior ist eine komplexe neuronale Struktur, die aus mehreren Schichten und Nuclei zusammengesetzt ist. Praktisch alle parallelen aufsteigenden Bahnen der verschiedenen auditorischen Hirnstammkerne konvergieren hier wieder, wobei jede Schicht des Colliculus inferior Eingänge aus den verschiedenen Kernen erhält. Neurone des Colliculus inferior sind dementsprechend an der Analyse von zeitlichen oder räumlichen Mustern beteiligt.

Weiterer Verlauf zum Kortex

Von hier aus erreichen die auditorischen Signale über den medialen Kniehöcker **(Corpus geniculatum mediale)** als thalamische Schaltstation den primären auditorischen Kortex in der Heschl-Querwindung im dorsalen Bereich des Temporallappens (Brodmann-Areale 41 und 42). Hier und im umliegenden sekundären auditorischen Kortex werden weiter zunehmend komplexe Schallmuster analysiert.

3.4.5 Schwerhörigkeit und audiometrische Testverfahren

Hörschäden und Hörverlust

Hörverlust bis hin zur völligen Taubheit ist häufig (geschätzte 37 Millionen Betroffene in der EU), und die Konsequenzen für die Lebensqualität werden nur zu leicht unterschätzt. Während der kindlichen Entwicklung ist ein intaktes Gehör essenziell für die normale Sprachentwicklung. Daraus ergibt sich die Notwendigkeit frühzeitiger Hörprüfung schon bei Neugeborenen und ggf. die Versorgung mit Hörgeräten oder Cochlea-Implantaten (s. u.).

Klinik Hörverlust

Schallleitungsstörung Ursache des Hörverlusts ist eine verringerte Schalleinkoppelung ins Innenohr, also meist eine Funktionsstörung des Mittelohrs, z. B. beim Paukenerguss oder durch Fixierung der Stapes-Fußplatte bei Otosklerose.

Schallempfindungsstörungen Sie werden auch als sensorineuraler Hörverlust bezeichnet und beruhen auf Defekten des Innenohrs oder Schäden in der sich anschließenden Hörbahn, sog. retrokochleären Schäden.

- Retrokochleäre Schäden: Ein klinisch wichtiges Beispiel sind Akustikusneurinome (Kleinhirnbrückenwinkeltumor), also benigne Tumoren der Schwann-Zellen des N. vestibulocochlearis, die durch Quetschung des Nervs zu Hörstörungen führen. Rechtzeitige operative Entfernung kann in der Regel das Hörvermögen bewahren.
- Innenohrschäden: Sie gehen meist auf eine Schädigung oder den Verlust der Haarzellen und/oder der Hörnervenfasern zurück. Dieser Verlust ist irreversibel, da im Corti-Organ keine Haarzellproliferation stattfindet, die untergegangene Haarzellen ersetzen könnte. Haarzellverlust kann durch ototoxische Substanzen hervorgerufen werden, z. B. durch Aminoglykosid-Antibiotika (z. B. Streptomycin) oder Zytostatika (Cisplatin). Die weit häufigere Ursache ist jedoch eine Lärmexposition. Überstimulation kann zunächst zu einer reversiblen Schwellenabwanderung (TTS, Temporary Threshold Shift) führen, die im Laufe von Stunden oder Tagen wieder zurückgeht. TTS nach lauter Beschallung wird oft als „taube Ohren" wahrgenommen. Ab einem bestimmten Schalldruckpegel und bei längerer Expositionsdauer kommt es aber zu einem irreversiblen Hörverlust (PTS, Permanent Threshold Shift). Die zellulären Schäden beim Schalltrauma sind abgeknickte oder verschmolzene Stereozilien, fehlende Haarbündel und schließlich Verlust der Haarzellen. Schalldruckpegel von 90 dB(A) gelten bereits als gehörschädigend – in Diskotheken werden typische Werte von 100 dB(A) und

darüber gemessen (eine Erhöhung um 6 dB SPL entspricht einer Verdopplung (!) des Schalldrucks). Besonders schädigend ist Impulslärm hoher Schalldruckpegel, wie er etwa von Schusswaffen oder Silvesterböllern ausgeht.

Presbyakusis Typischerweise steigen mit zunehmendem Alter die Hörschwellen an. Darüber hinaus leiden ca. 25% der über 65-Jährigen in westlichen Industriegesellschaften unter einer ausgeprägten Altersschwerhörigkeit (Presbyakusis).

Audiometrie

Für die Diagnose von Schwerhörigkeit stehen viele audiometrische Testverfahren zur Verfügung, die einerseits den Grad des Hörverlustes quantifizieren und andererseits zwischen verschiedenen Ursachen differenzieren können:

- subjektive Audiometrie: Verfahren, die auf der Wahrnehmbarkeit oder Unterscheidbarkeit auditorischer Reize durch den Patienten beruhen,
- objektive Audiometrie: Verwendung von elektrisch oder akustisch messbaren „Nebenprodukten" des auditorischen Systems.

Objektive audiometrische Verfahren, obschon messtechnisch aufwendiger und teurer, können auch bei Patienten eingesetzt werden, die nicht ihre Höreindrücke berichten können (z. B. Säuglinge, s. u.), und liefern Informationen über die Ursache des Hörverlustes, die mit subjektiven Methoden nicht gewonnen werden können.

Die einfachsten subjektiven audiometrischen Standardtests, der Weber-Versuch und der Rinne-Versuch, kommen mit einer Stimmgabel aus, um einen Hörverlust zu diagnostizieren und zwischen Schallleitungs- und Schallempfindungsstörung zu differenzieren.

Subjektive Verfahren

Weber-Versuch Beim Weber-Versuch wird die schwingende Stimmgabel zentral auf den Schädel aufgesetzt, sodass der Ton per Knochenleitung in die Cochlea eingekoppelt wird. Bei einem einseitigen Hörverlust hört der Patient den Ton auf einem Ohr lauter als auf dem anderen; er interpretiert dies, als käme der Ton von dieser Seite (**Lateralisierung** auf die lauter empfindende Seite). Es ist leicht verständlich, dass dies auf eine Schallempfindungsstörung im kontralateralen („leiseren") Ohr hinweisen kann. Umgekehrt kann aber auch eine Schallleitungsstörung in dem Ohr vorliegen, das den Ton lauter wahrnimmt. Dies liegt daran, dass es zu einem erniedrigten Schallabfluss *aus* dem Innenohr über das defekte Mittelohr kommt und dadurch ein größerer Teil der eingekoppelten Schallenergie im Innenohr verbleibt. Außerdem erhält bei einer Mittelohrschwerhörigkeit das jeweilige Innenohr permanent niedrigere Schallintensitäten, sodass es durch Adaptation der sensorischen Elemente zu einer erhöhten Empfindlichkeit kommen kann und der per Knochenleitung eingekoppelte Schall lauter empfunden wird.

Rinne-Versuch Mit dem Rinne-Versuch kann zwischen Schallleitungs- und Schallempfindungsstörung differenziert werden. Er beruht darauf, dass bei gesundem Ohr die Luftleitung effektiver ist als die Knochenleitung. Der Fuß der Stimmgabel wird dazu auf das Mastoid hinter die Ohrmuschel gesetzt (Knochenleitung); der Ton wird mit abnehmender Schwingung der Stimmgabel leiser, und sobald der Patient den Ton nicht mehr hört, wird die noch schwingende Stimmgabel mit den Zinken vor die Ohrmuschel gehalten (Luftleitung). Bei gesundem Mittelohr wird der Ton nun wieder gehört (Rinne positiv), bei einer Mittelohrschwerhörigkeit nicht (Rinne negativ). Auch bei einer Innenohrschwerhörigkeit ist der Rinne-Versuch positiv (allerdings wird der Ton kürzer gehört), sodass erst mit Rinne- und Weber-Versuch zusammen die Art der Schwerhörigkeit ermittelt werden kann.

Schwellenaudiometrie Das wichtigste audiometrische Verfahren ist die Schwellenaudiometrie. Bei ihr werden dem einzelnen Ohr über einen Kopfhörer Töne, typischerweise zwischen 125 Hz und 8 kHz, angeboten. Durch Veränderung des Schalldruckpegels wird der jeweilige Schwellenwert vom Patienten erfragt. Um zwischen Schallleitungs- und -empfindungsstörung zu unterscheiden, wird diese Prozedur für die Knochenleitung mit einem auf das Mastoid aufgesetzten speziellen Tongeber wiederholt. Im Tonschwellenaudiogramm wird die Abweichung von der Normschwellenkurve (Schwellenerhöhung) nach unten aufgetragen (➤ Abb. 3.76). Das Schwellenaudiogramm eines gesunden Ohrs liegt daher bei 0 dB Hörverlust über den gesamten Frequenzbereich, sowohl für Luft- wie auch für Knochenleitung. Eine Schallleitungsstörung führt im Schwellenaudiogramm zu einem Schwellenverlust bei der Luftleitung, nicht jedoch der Knochenleitung. Innenohr- oder retrokochleäre Schwerhörigkeiten (Schallempfindungsstörungen) weisen einen parallelen Hörverlust für Luft- und Knochenleitung auf, da es hier keine Rolle spielt, auf welche Weise der Schall das Innenohr erreicht. Die Schwellenerhöhung ist dabei meist stark frequenzspezifisch. Typischerweise tritt der Verlust am stärksten und frühesten im Hochfrequenzbereich auf, etwa bei der Altersschwerhörigkeit, aber auch bei Lärmschwerhörigkeit. Letztere ist (anfänglich) oft gekennzeichnet durch eine Hochtonsenke, einen besonders ausgeprägten Hörverlust im Bereich von 4 kHz (c^5-Senke). Es können im Audiogramm aber auch charakteristische Hörverluste im tieffrequenten Bereich auftreten, so etwa bei der Menière-Krankheit.

Sprachaudiometrie Mit der Sprachaudiometrie wird das Verstehen von standardisierten ein- und mehrsilbigen Wörtern getestet. Dadurch erhält der Arzt Informationen über die Gesamtleistungsfähigkeit des auditorischen Systems einschließlich höherer Zentren.

Objektive Verfahren

Objektive audiometrische Methoden sind die elektrische Reaktionsaudiometrie (ERA) und die Messung von otoakustischen Emissionen (OAE).

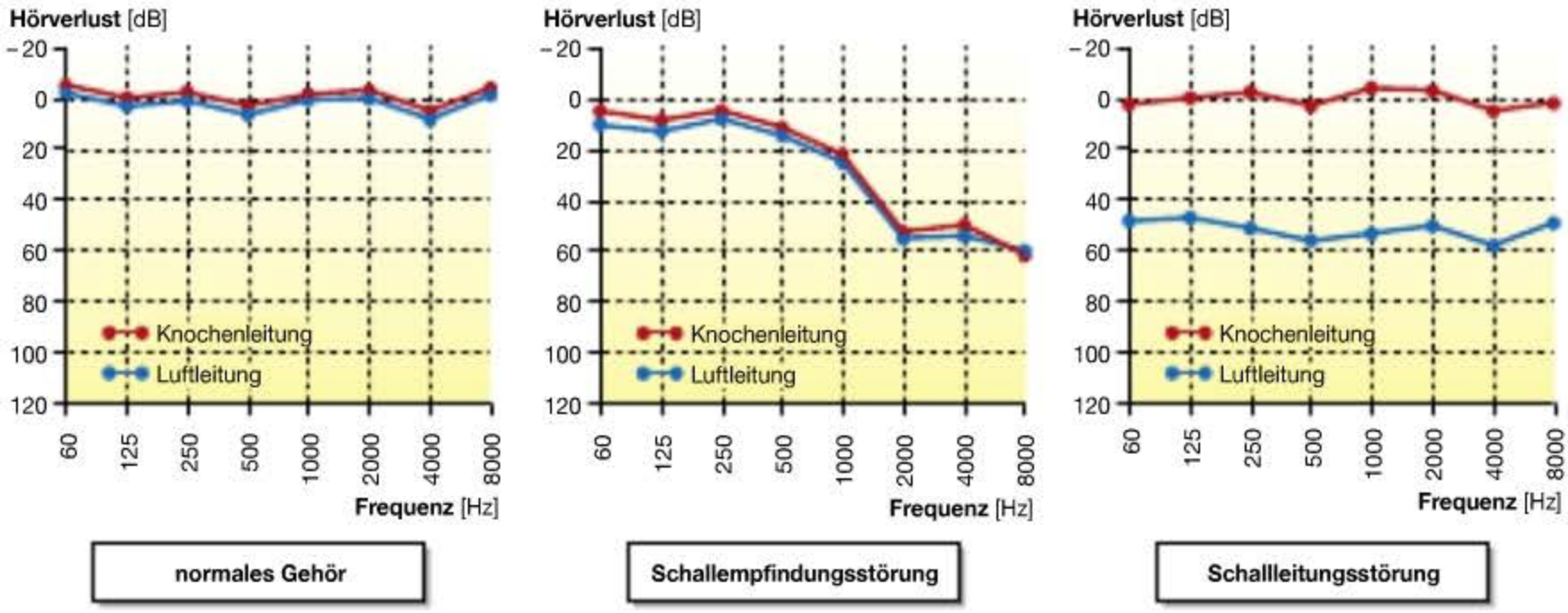


Abb. 3.76 Schwellenaudiometrie. Bei der Tonschwellenaudiometrie wird der Hörverlust, also die Abweichung der gemessenen Hörschwelle von der Normschwelle, nach unten aufgetragen. Dargestellt sind typische Audiogramme des gesunden Gehörs, bei Schallempfindungsschwerhörigkeit (z. B. Lärmschwerhörigkeit) und bei Schallleitungsschwerhörigkeit (z. B. Otosklerose). Das Audiogramm des gesunden Gehörs liegt bei 0 dB Hörverlust, da keine Abweichung von der Hörschwellenkurve (= 4-phon-Isophone) in ➤ Abb. 3.65 vorliegt.

Elektrische Reaktionsaudiometrie Bei der ERA wird elektroenzephalographisch die neuronale Summenantwort auf einen auditorischen Stimulus gemessen. Man spricht auch von akustisch evozierten Potenzialen. Als wichtiger Bestandteil der klinischen Praxis ist die Hirnstammaudiometrie („brainstem evoked response audiometry", BERA) bedeutsam. Dabei werden mit Ableitelektroden auf der Kopfhaut Summenantworten aus dem Hirnstammbereich aufgezeichnet. Innerhalb von 10 ms nach der Präsentation eines Klick-Stimulus tritt ein charakteristischer Komplex mit etwa 7 positiven Wellenmaxima auf, die mit I–VII bezeichnet werden (➤ Abb. 3.77). Ihre Zuordnung zur Aktivität der verschiedenen Zentren der Hörbahn ist nicht völlig geklärt, jedoch wurde die Generierung von I im Ganglion spirale, von II im Nucleus cochlearis und von III in Nucleus cochlearis und Olivenkernkomplex nachgewiesen. Der Nutzen der BERA liegt vor allem in der Bestimmung von Hörschwellen bei Kindern und unkooperativen Personen sowie der Differenzierung zwischen Innenohr- und retrokochleären Störungen.

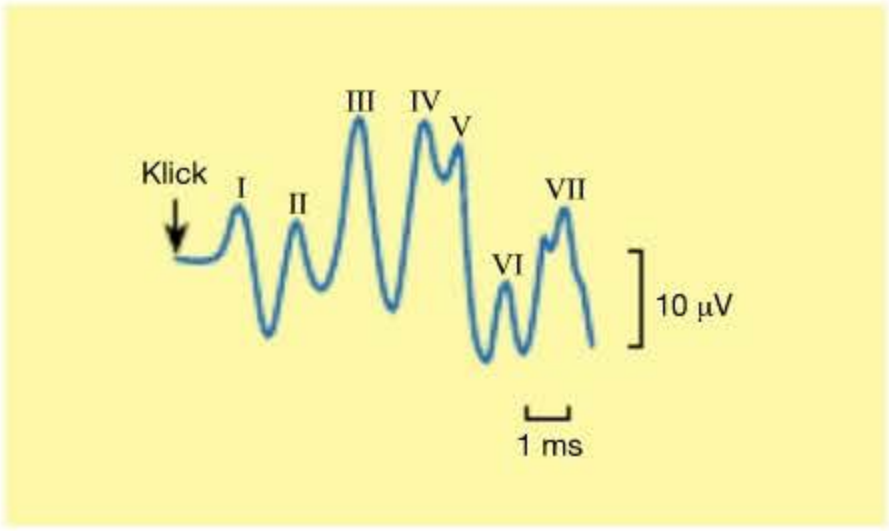


Abb. 3.77 Elektrische Reaktionsaudiometrie. Mit Elektroden auf der Kopfoberfläche können die Summenpotenziale der auditorischen Bahnen des Hirnstamms abgeleitet werden (BERA). Für die Funktionsprüfung des Gehörs werden Latenzen und Amplituden der Wellenmaxima ausgewertet, die in charakteristischer Weise innerhalb von 10 ms nach einem Klick-Stimulus auftreten. Aufgrund der Signalamplituden im µV-Bereich müssen ca. 100–1000 Registrierungen gemittelt werden. Nach den Hirnstammwellen können noch spätere, hier nicht dargestellte Signale aus dem Kortex abgeleitet werden.

Otoakustische Emissionen Bald nach der Entdeckung der otoakustischen Emissionen (1978) wurde ihr klinischer Wert für die objektive Diagnose von Hörschäden erkannt. OAEs entstehen durch die mechanische Aktivität der äußeren Haarzellen und verlaufen als retrograde Welle über Basilarmembran und Mittelohr in den äußeren Gehörgang. Daher reflektieren OAEs sehr empfindlich die Funktionsfähigkeit von Mittelohr und Innenohr und ermöglichen eine selektive Aussage über die Integrität der besonders vulnerablen äußeren Haarzellen. Durch Klicks ausgelöste sog. transiente OAEs können mit entsprechenden Mikrofonen im Gehörgang aufgezeichnet werden. Dieses Verfahren hat in jüngerer Zeit einen Siegeszug in der klinischen Diagnostik erlebt und wird insbesondere zum Hör-Screening bei Neugeborenen eingesetzt, wo es ggf. durch BERA-Untersuchungen ergänzt wird.

3.4.6 Sprechen

Obwohl Sprechen offensichtlich ein motorischer Vorgang ist, wird es aufgrund seiner engen funktionellen Verknüpfung mit dem Hören an dieser Stelle dargestellt. Die Rückkoppelung der erzeugten Laute über das Gehör ist essenziell für den Erwerb von Sprache und bleibt auch danach wichtig für die Kontrolle des Sprechens.

Prozesse beim Sprechvorgang Zwar ist die Schallstruktur von Sprache sowohl bezüglich der zeitlichen als auch bezüglich der Frequenzmuster sehr komplex, dennoch lassen sich die

grundsätzlichen motorischen Prozesse beim Sprechvorgang relativ einfach darstellen. Sie umfassen:

- die **Phonation** (Stimmbildung) durch den Kehlkopf und
- die anschließende **Artikulation,** die Modulation der erzeugten Luftschwingungen mit dem Mund-Rachen-Raum.

Zentrale Kontrolle Die zentrale Kontrolle des Sprechens wie auch das Sprachverständnis werden durch relativ gut umgrenzte kortikale Regionen geleistet, die fast immer in der linken Hemisphäre lokalisiert sind. Die Sprachproduktion wird von der sog. **Broca-Region** gesteuert, die im Gyrus frontalis liegt. Läsionen in dieser Region führen zur Broca- oder **motorischen Aphasie** (mehr zur zentralen Koordination der Spracherzeugung in ➤ Kap. 5.4.4).

Phonation

Larynxaufbau Der Kehlkopf (Larynx) bildet den Übergang zwischen Trachea und Mund-Rachen-Raum. Er kontrolliert den Atemluftstrom, schützt die Atemwege und bildet den Sprachschall. Der Larynx besteht aus einem äußeren Knorpelgerüst, dessen wichtigste Komponenten der Ringknorpel, der Schildknorpel und der Kehldeckelknorpel, der beim Schluckvorgang den Larynx verschließt, sind (➤ Abb. 3.78). In diesem Gerüst sind quer zum Luftstrom die paarigen Stimmlippen aufgespannt, deren Schwingung die Sprachlaute hervorbringt. Sie bestehen aus den Stimmbändern und den Stimmmuskeln und sind mit einer dünnen Schleimhaut überzogen.

Kehlkopfmuskeln Durch eine veränderbare Stimmritze (Glottis) zwischen den Stimmlippen strömt die Atemluft. Mehrere extrinsische und intrinsische Kehlkopfmuskeln verändern die Stellung der Stimmlippen. Intrinsische Kehlkopfmuskeln bestimmen (meist über den Stellknorpel) direkt die Stellung bzw. Spannung der Stimmlippen (➤ Abb. 3.79), während extrinsische Muskeln die Stellung des Schildknorpels verändern und damit indirekt die Stimmlippenspannung beeinflussen. Zum normalen Atmen werden die Stimmlippen durch den paarigen M. cricoarytenoideus posterior (Postikus) weit auseinandergezogen. Alle anderen intrinsischen Muskeln führen dazu, dass sich die Stimmlippen anspannen oder schließen. Im Fall einer Lähmung des Postikus durch eine Läsion des N. laryngeus recurrens (Rekurrensparese) bleibt die Glottis daher fast geschlossen, und es kommt zu Heiserkeit, bei beidseitiger Lähmung zu schweren Atmungsproblemen.

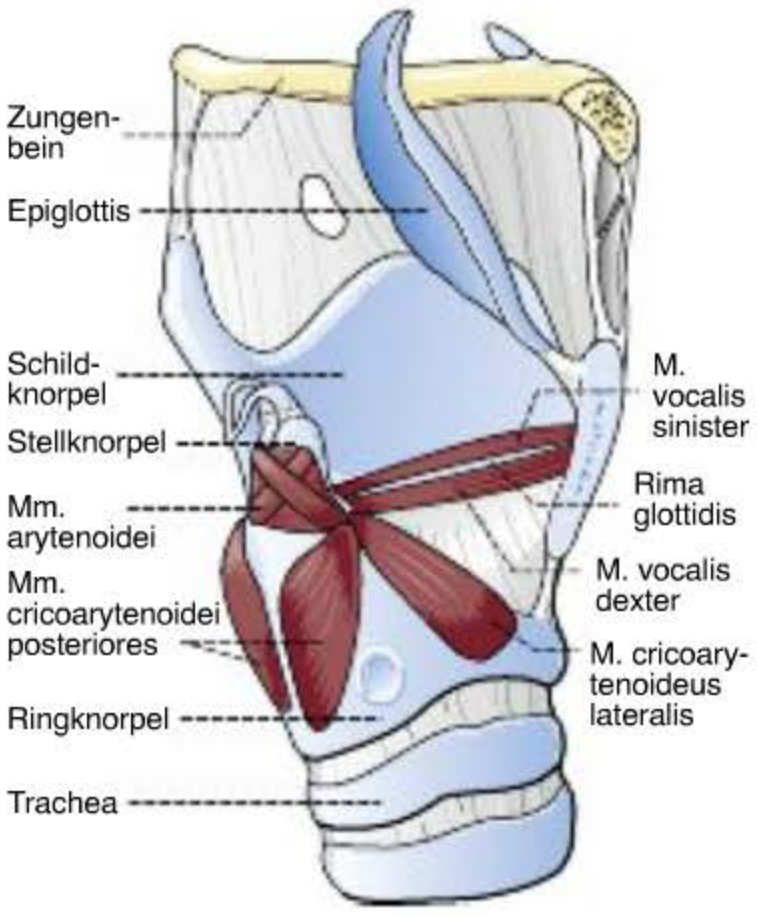


Abb. 3.78 Kehlkopf (halbschematisch).

Ablauf der Phonation Durch Exspiration gegen die verschlossenen Stimmlippen werden Stimmlippen und Luftsäule in Schwingung versetzt. Diese wird auch als **Bernoulli-Schwingung** bezeichnet und ist durch periodische Änderungen von Druck und Strömungsgeschwindigkeit gekennzeichnet. Zunächst steigt der subglottische Druck (auf ca. 500 bis > 1500 Pa), bis sich die Stimmritze öffnet und Luft hindurchströmt. Die erhöhte Strömungsgeschwindigkeit im Bereich der Glottis führt nach dem Gesetz von Bernoulli zu einem Unterdruck, der nun die Stimmlippen wieder zusammenzieht und die Glottis verschließt. Der Druck steigt nun wieder, bis sich die Stimmritze erneut öffnet. Die Frequenz, mit der Öffnen und Schließen aufeinanderfolgen, ist die Schwingungsfrequenz der Stimmbänder und damit die Grundfrequenz der Stimme.

Zur Veränderung der Stimmfrequenz (z. B. beim Singen) wird die Spannung der Stimmlippen variiert. Die Länge der Stimmbänder bestimmt als wesentlicher Faktor die Stimmlage, also den Bereich, über den die Stimmfrequenz variiert werden kann (Bass: 80–450 Hz; Tenor: 120–650 Hz; Alt: 160–880 Hz; Sopran: 220–1400 Hz).

Der durch die Phonation erzeugte Klang besteht aber nicht nur aus dem Grundton, sondern enthält ein reiches Spektrum von Obertönen mit ganzzahligen Vielfachen der Grundfrequenz (sog. Harmonische). Der erzielte Schalldruckpegel ist eine Funktion des subglottischen Drucks und erreicht bei geschulten Sängern Werte von über 100 dB SPL (1 m Entfernung) bei subglottischen Drücken von über 1500 Pa.

MERKE

Bei der Stimmbildung (Phonation) führt der hohe subglottische Druck zum repetitiven Öffnen und Schließen der Stimmritze und damit zur Schwingung von Stimmlippen und Luftsäule.

Artikulation

In einem zweiten Schritt wird die durch Phonation erzeugte Stimme im sog. **Ansatzrohr** moduliert, das die Mund-, Rachen- und Nasenräume umfasst. Dieser Vorgang heißt Artikulation. Dabei wird zum einen das Resonanzverhalten des Ansatzrohrs benutzt, um bestimmte Obertöne des ursprünglichen Frequenzspektrums zu verstärken und andere abzuschwächen und so die Klangfarbe zu verändern. Die Resonanzeigenschaften des Ansatzrohrs werden dabei geändert, indem Zunge, Wangen und Rachenwand bewegt werden. Auf diese Weise

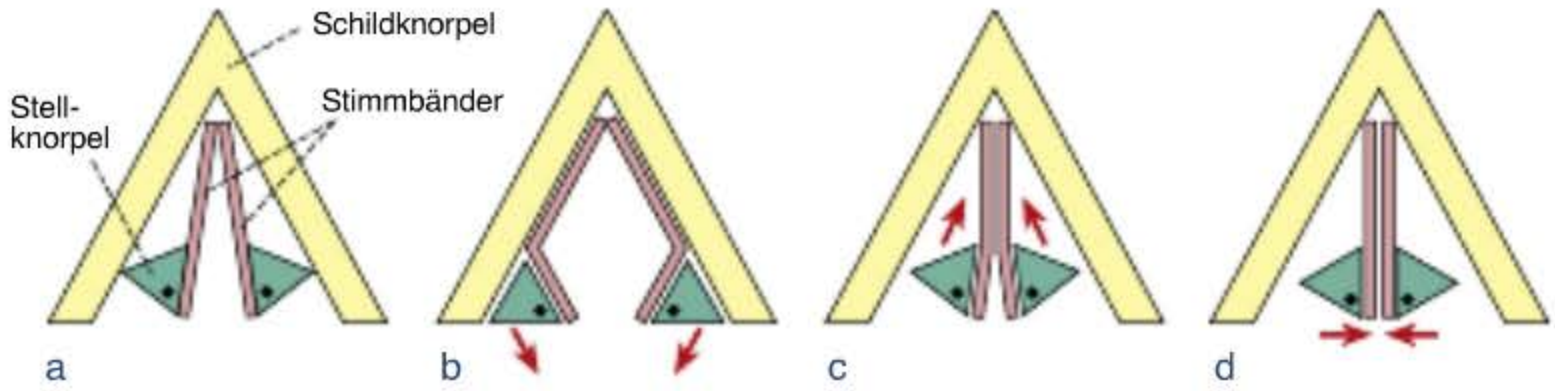


Abb. 3.79 Stimmbandstellung bei verschiedenen Funktionen des Kehlkopfs (rote Pfeile deuten die Zugrichtung der intrinsischen Muskeln an).
a Ruhestellung.
b Erweiterung der Stimmritze beim Atmen durch den M. cricoarytenoideus posterior (Postikus).
c Flüsterstellung mit Verengung durch den M. cricoarytenoideus lateralis („Flüsterdreieck").
d Vollständiger Verschluss zu Beginn der Phonation durch die beiden Mm. arytenoidei.

werden Vokale geformt. Zum anderen werden diesen stimmhaften Anteilen der Sprache geräuschhafte Komponenten hinzugefügt, die Konsonanten. Erst durch Artikulation entstehen also aus der relativ unstrukturierten Grundstimme verstehbare Sprachelemente (Phoneme).

Vokale Vokale sind durch ein spezifisches Obertonspektrum charakterisiert: Jeder Vokal besitzt dominante Obertöne innerhalb eines ganz charakteristischen Frequenzbereichs, die sog. **Formanten.** Ein „a" besitzt einen Formanten bei 900–1100 Hz, ein „e" dagegen drei bei 500, 1800 und 2400 Hz, „i" ebenfalls drei bei 300, 2000 und 3100 Hz, „o" einen bei 500–600 Hz und „u" ebenfalls einen bei 300–500 Hz. Die Lage der Formanten ist unabhängig von der Frequenz des Grundtons, sodass z. B. ein in unterschiedlicher Tonlage gesungenes „a" stets als „a" erkennbar bleibt. Wie oben beschrieben, werden die unterschiedlichen Vokale durch Variation des Resonanzverhaltens des Ansatzrohrs erzeugt.

Konsonanten Anders als Vokale sind Konsonanten durch bezugslos zusammengesetzte Frequenzkomponenten charakterisiert (Geräusche). Zu ihrer Erzeugung wird durch Verengung des Luftstroms im Ansatzrohr (durch Zunge, Zähne Lippen etc.) eine turbulente Luftströmung hervorgerufen, die das entsprechenden Frequenzspektrum generiert. Dazu ist keine Phonation notwendig, wie man am (gut verständlichen) phonationslosen Flüstern erkennen kann. Man unterscheidet Zischlaute (f, s, sch, z, w, und im tieferfrequenten Bereich r, j), die durch ein mehr oder weniger schmalbandiges Rauschen gekennzeichnet sind, Plosionslaute (d, t, b, p, g) und Nasallaute (n, m).

Konsonanten sind für das Sprachverständnis essenziell. Andererseits enthalten sie viele hochfrequente Komponenten, was erheblich zum schlechten Sprachverständnis beim häufig auftretenden Hörschwellenverlust im Hochfrequenzbereich beiträgt.

032 Fall: Auditorisches System: Hörprüfungen

3.4.7 Ausblick

Weitere Forschungsinhalte Die Funktion des Gehörs beruht auf dem Zusammenspiel vieler Komponenten, auf Organ-, zellulärer und molekularer Ebene. Viele der molekularen Bausteine sind in den letzten Jahren entdeckt worden, u.a. durch die Identifizierung von Genen, die erblichen Schwerhörigkeiten zugrunde liegen. In den nächsten Jahren kann damit gerechnet werden, dass die Aufklärung weiterer molekularer Komponenten der komplexen Innenohr-„Maschinerie" dazu beitragen wird, die Funktion der Cochlea noch besser zu verstehen. Als Beispiel sei der Transduktionsapparat genannt, dessen Komponenten (Transduktionskanal, intrazelluläre Verbindungen zum Zytoskelett, Tip-Link-Bestandteile) bisher unbekannt sind.

Schwerhörigkeit Taubheit ist ein medizinisch bedeutsames Problem. In Deutschland leiden ca. 12 Millionen Personen unter Schwerhörigkeit, zum überwiegenden Teil unter Schallempfindungsstörungen. Aufgrund der Presbyakusis bekommt dieses Problem in einer älter werdenden Gesellschaft natürlich ein zunehmendes Gewicht. Die Vulnerabilität der Cochlea und im Besonderen der Haarzellen für Überstimulation lässt erwarten, dass Schwerhörigkeit gerade bei Jugendlichen häufiger werden wird, weil die Exposition mit hohen Schalldruckpegeln über tragbare Musikabspielgeräte und Musikgroßveranstaltungen bzw. Diskotheken zunimmt. Diese Lärmschwerhörigkeiten sind durch Schädigung und irreversiblen Verlust von Haarzellen bedingt. Eine kausale Therapie für Schallempfindungsstörungen steht nicht zur Verfügung, und eine Kompensation des Hörverlustes mit Hörgeräten ist prinzipiell nur eingeschränkt möglich. Zwar kann der Hörschwellenverlust durch eine entsprechende Verstärkung des akustischen Signals teilweise ausgeglichen werden, die drastische Minderung der Frequenzauflösung, die mit dem Verlust der meist zuerst betroffenen äußeren Haarzellen einhergeht, kann jedoch nicht kompensiert werden.

Cochlea-Implantate Vollständige Taubheit, wie sie etwa bei komplettem Verlust der inneren Haarzellen resultiert, wird seit etwa 2 Jahrzehnten mit Cochlea-Implantaten behandelt. Dabei wird in die Cochlea eine vielpolige Drahtelektrode implantiert, die die noch funktionstüchtigen Hörnervenfasern elektrisch stimuliert. Besonders erfolgreich ist dies bei kongenital innenohrtauben Kindern. Hier kann die prälinguale Versorgung mit einem Cochlea-Implantat die Hörfähigkeit rekonstituieren und damit das Erlernen von Sprache und eine normale Schullaufbahn ermöglichen.

Regeneration der Haarzellen Ein wichtiges Fernziel der Hörforschung ist es, eine gezielte Regeneration der Haarzellen zu ermöglichen. Hoffnungen in dieser Richtung gründen in der Beobachtung, dass in der Cochlea anderer Vertebraten (z. B. bei Vögeln) untergegangene Haarzellen ersetzt werden. Erste Hinweise darauf, dass durch gezielte Eingriffe in die Zellzyklusregulation auch bei Säugetieren Zellteilungen im Corti-Organ ausgelöst werden können, lassen dies in der Zukunft vielleicht möglich erscheinen; auf absehbare Zeit wird aber der Prävention die höchste Priorität zukommen.

ZUSAMMENFASSUNG

Schall und Hören

Schall besteht aus longitudinalen Druckwellen, die durch Amplitude und Frequenz charakterisiert sind. Der Schalldruckpegel ist ein logarithmisches Maß für den Schalldruck, ein Anstieg um 20 dB SPL entspricht einer 10-fachen Schalldruckerhöhung. Die empfundene Lautstärke wächst mit dem Schalldruckpegel. Sie wird als Lautstärkepegel (in phon) quantifiziert, der dem Schalldruckpegel bei 1 kHz gleichgesetzt ist. Die Hörschwellenkurve entspricht der 4-phon-Isophone. Der menschliche Hörbereich erstreckt sich von 16 bis 20 000 Hz und umfasst Schalldruckpegel von < 0 bis 130 dB SPL. Die Unterschiedsschwelle beträgt 1 dB (bei 40 dB SPL), und die Frequenzunterschiedsschwelle ist < 3 Hz (bei 1 kHz).

Aufgaben von äußerem, Mittel- und Innenohr

Äußeres und Mittelohr dienen der Schallleitung. Die Hauptaufgabe des Mittelohrs ist aber die Impedanzanpassung, die für die effektive Schalleinspeisung ins Innenohr notwendig ist. In der Cochlea finden eine mechanische Frequenzanalyse und die mechanoelektrische Transduktion statt:

- Frequenzanalyse: Die über Gehörknöchelchen und ovales Fenster eingekoppelte Schallwelle verläuft als Wanderwelle auf der kochleären Trennwand von basal nach apikal. Aufgrund der abnehmenden Steifigkeit der Basilarmembran durchläuft die Wanderwelle ein Maximum, dessen Lage frequenzabhängig ist. Dadurch findet eine Frequenzdispersion statt, sodass basale Haarzellen durch hohe Frequenzen und apikale Haarzellen durch niedrige Frequenzen stimuliert werden.
- Mechanoelektrische Transduktion: Sie findet an den inneren und äußeren Haarzellen statt. Der adäquate Reiz ist die Auslenkung ihrer Haarbündel durch die Basilarmembranschwingung. Dies führt über die Dehnung der Tip Links zur Öffnung von Transduktionskanälen. Der resultierende K^+-Einwärtsstrom aus der Endolymphe depolarisiert die Haarzelle.

Das Rezeptorpotenzial der äußeren Haarzellen löst schnelle Zellbewegungen aus. Dadurch wird die Basilarmembranschwingung mechanisch verstärkt, und so werden die Empfindlichkeit und die Frequenzauflösung des Ohrs entscheidend erhöht. Die inneren Haarzellen sind die eigentlichen Rezeptorzellen. Ihr Rezeptorpotenzial führt zur Öffnung von basolateralen Calciumkanälen und dadurch zur Transmitterfreisetzung. Erregende postsynaptische Potenziale in der postsynaptischen Hörnervenfaser lösen Aktionspotenziale aus.

Signalweiterleitung und -auswertung

Im Hörnerv ist die Reizamplitude durch die Aktionspotenzialfrequenz sowie über die Rekrutierung von Hörnervenfasern codiert. Die Frequenz des Schalls wird durch Tonotopie sowie durch Phasenkoppelung der Aktionspotenziale codiert. In den Kernbereichen der aufsteigenden auditorischen Bahn werden Muster im Erregungsverhalten der Hörnervenfasern extrahiert. In Hirnstammkernen (obere Olive) wird durch Auswertung von Laufzeit- und Intensitätsunterschieden zwischen beiden Ohren ermittelt, wo sich die Schallquelle befindet.

Schwerhörigkeit

Schwerhörigkeit kann durch eine Störung der Schalleinkoppelung durch äußeres und Mittelohr zustande kommen (Schallleitungsstörung) oder durch Schädigung von Innenohr oder auditorischer Bahn (Schallempfindungsstörung). Mit subjektiven und objektiven audiometrischen Testverfahren wie Schwellenaudiometrie bzw. elektrischer Reaktionsaudiometrie können diese Hörstörungen diagnostiziert und nach ihrem Entstehungsort differenziert werden.

Sprechen

Sprache entsteht durch motorische Vorgänge im Kehlkopf und im Mund-Rachen-Raum. Phonation bezeichnet die Erzeugung der Stimme durch Schwingung der Stimmlippen im Larynx. Durch Artikulation im Ansatzrohr werden Sprachelemente (Phoneme) erzeugt.

Fragen

1 Der Schalldruck eines 1-kHz-Tons wird um den Faktor 1000 erhöht. a) Um wie viel steigt der Schalldruckpegel? b) Wie groß sind Schalldruckpegel und Lautstärkepegel nun, wenn der ursprüngliche Schalldruck 2×10^{-3} Pa war?
Denken Sie bei der Beantwortung daran, dass
- jede 10-fache Erhöhung des Schalldrucks den SPL um 20 dB erhöht,
- der Schalldruckpegel bei 2×10^{-3} Pa 40 dB beträgt (Referenzschalldruck = 2×10^{-5} Pa),
- bei 1 kHz per Definition Lautstärkepegel und Schalldruckpegel gleich groß sind.

2 Ein Ton der Frequenz 230 Hz wird zunächst mit einem Schalldruckpegel von 20 dB SPL angeboten. a) Wo etwa (entlang der Basilarmembran) befindet sich das Wanderwellenmaximum? b) Nun wird die Tonpräsentation mit 70 dB SPL wiederholt. Wie verändern sich Amplitude und Position des Wanderwellenmaximums?
Denken Sie bei der Beantwortung daran, dass
- 230 Hz im tiefen Bereich des hörbaren Frequenzspektrums liegt, der am Ende der Cochlea repräsentiert ist,
- die Position des Maximums der Wanderwelle nur eine Funktion der Frequenz ist.

3 Warum wird das Rezeptorpotenzial der Haarzellen hauptsächlich durch Einstrom von K^+-Ionen generiert, obwohl die Transduktionskanäle sowohl für Na^+ als auch für K^+ permeabel sind?
Denken Sie bei der Beantwortung daran, dass
- in der Endolymphe unterschiedliche Ionenkonzentrationen bestehen,
- für den K^+-Einstrom ein hoher elektrischer Gradient besteht, der sich aus endokochleärem Potenzial und Membranpotenzial der Haarzelle zusammensetzt.

4 Das antineoplastisch eingesetzte Carboplatin kann selektiv zum Verlust innerer Haarzellen bei Erhalt der äußeren Haarzellen führen. Kann bei völligem Fehlen der inneren Haarzellen in einem Cochleaabschnitt dessen charakteristische Frequenz noch gehört wer-

den? Kann der Funktionsverlust durch die verbliebenen äußeren Haarzellen kompensiert werden?
Denken Sie bei der Beantwortung daran, dass
- ein Cochleaabschnitt ohne innere Haarzellen dazu führt, dass die afferenten auditorischen Fasern keinen Input mehr bekommen (der Hörverlust in diesem Abschnitt ist also vollständig),
- die äußeren Haarzellen keine afferenten Signale liefern (ihre Aufgabe ist vielmehr die kochleäre Verstärkung) und daher die inneren Haarzellen nicht ersetzen können.

5 Warum ist bei einer Lärmschwerhörigkeit im Allgemeinen nicht nur die Hörschwelle erhöht, sondern die Frequenzdiskriminierung stark beeinträchtigt?
Denken Sie bei der Beantwortung daran, dass
- bei Lärmschwerhörigkeit äußere Haarzellen verloren gehen, die die Funktion des kochleären Verstärkers haben,
- äußere Haarzellen nicht nur die Basilarmembranschwingung verstärken, sondern auch das Wanderwellenmaximum verschärfen, was die entscheidende Voraussetzung für eine hohe Frequenzdiskriminierung ist.

6 Bei einem Patienten wird der Weber-Versuch auf das linke Ohr lateralisiert, das linke Ohr ist „Rinne-negativ", das rechte dagegen „Rinne-positiv". Was für eine Schwerhörigkeit liegt vor, und wie könnten die Schwellenaudiogramme beider Ohren aussehen?
Denken Sie bei der Beantwortung daran, dass
- die Kombination von Lateralisierung des Weber-Versuchs auf die linke Seite und „Rinne-negativ" links auf eine Schallleitungsschwerhörigkeit des linken Ohrs hinweist,
- „Rinne-positiv" eines Ohrs der Befund bei einem vollkommen normalen Ohr sein kann, aber prinzipiell eine zusätzliche Schallempfindungsstörung nicht ausschließt (Ausschluss nur per Audiogramm möglich).

033 IMPP-Fragen

3.5 Vestibuläres System

D. Oliver, B. Fakler

Kasuistik

Michael ist 45 Jahre alt und war eigentlich immer gesund. Jetzt aber hat er seit einigen Wochen Schwindelanfälle. Die sind zwar nicht häufig und dauern auch immer nur wenige Minuten, aber sie sind so unangenehm, dass er freiwillig zum Arzt geht. In der Regel beginnt es ganz plötzlich mit einem Gefühl, als hätte er Watte im rechten Ohr, ein ganz merkwürdiges Taubheits- und Druckgefühl. Wenn die Anfälle dann richtig losgehen, wird ihm meist so schwindelig, dass er erbrechen muss. Außerdem hat er Ohrensausen und hört während der Anfälle auf dem rechten Ohr deutlich weniger.

Das Audiogramm des rechten Ohres zeigt einen Hörverlust von 45 dB über das gesamte Frequenzspektrum, links dagegen ist der Befund altersentsprechend. Bei der Untersuchung mit der Frenzel-Brille fällt ein Spontannystagmus nach links auf.

Sein Arzt diagnostiziert einen Morbus Menière im rechten Innenohr, also einen „endolympathischen Hydrops". Da die Therapie dieser Erkrankung schwierig ist (medikamentöse Ausschaltung des vestibulären Hörorgans oder operative Durchtrennung des N. vestibulocochlearis), ist unklar, ob Michael wieder ganz gesund wird.

Zur Orientierung

Um Körperhaltung und Bewegungen zu koordinieren und um visuelle Informationen sinnvoll zu interpretieren, braucht das Gehirn Informationen über die Lage des Körpers sowie über Bewegungen relativ zur Umwelt. Es ist Aufgabe des Vestibular- oder Gleichgewichtssystems, diese Informationen zu gewinnen, indem es Dreh- und Linearbeschleunigungen (einschließlich der Erdbeschleunigung) misst. Das Vestibularorgan ist Teil des Innenohrs, und seine Funktionsprinzipien als mechanosensorisches Organ gleichen im Grundsatz denen des Hörorgans. Die Funktion des vestibulären Systems ist eng mit der Motorik verknüpft. Die vestibulären Afferenzen bilden den sensorischen Eingang einer Reihe von Reflexbögen, die eine konstante Ausrichtung der Augen bei Bewegung des Kopfes gewährleisten und die Körperhaltung stabilisieren. Normalerweise ist uns die Existenz dieses Sinnessystems kaum bewusst, erst Ausfall oder Schädigung des Vestibularsystems mit Gleichgewichtsstörungen, Schwindel und visuellen Störungen macht seine Bedeutung für die alltäglichen Vorgänge drastisch klar.

3.5.1 Aufbau des Vestibularapparats

Das Vestibularorgan (lat. *vestibulum* = Vorhof) bildet zusammen mit der Cochlea (➔ Kap. 3.4) das Innenohr, das im Felsenbein eingebettet ist. Nach seinem auf den ersten Blick verschlungenen Aufbau wird es als Labyrinth bezeichnet.

Knöchernes und häutiges Labyrinth Die äußere Knochenschicht bildet das knöcherne Labyrinth. Es umgibt das häutige Labyrinth, ein mit Endolymphe gefülltes epitheliales Schlauchsystem. Dieses besteht aus dem vestibulären Anteil, einem kochleären Teil (Scala media) – beide sind über den Ductus reuniens direkt verbunden – sowie dem Saccus endolymphaticus (➔ Abb. 3.80).

Macula- und Bogengangsorgane Der Vestibularapparat besteht aus insgesamt 5 Organen, den 2 Macula- oder Otolithenorganen zur Detektion von Linearbeschleunigungen und den 3 Bogengangsorganen, die Drehbeschleunigungen messen. Jeder Bogengang bildet einen ringförmig geschlossenen Schlauch, der sich an einer Stelle zur sog. Ampulle verbreitert. Hier liegt das Sinnesepithel (Crista ampullaris), das sich leistenförmig in das Bogengangslumen vorwölbt und die zwischen Stützzellen

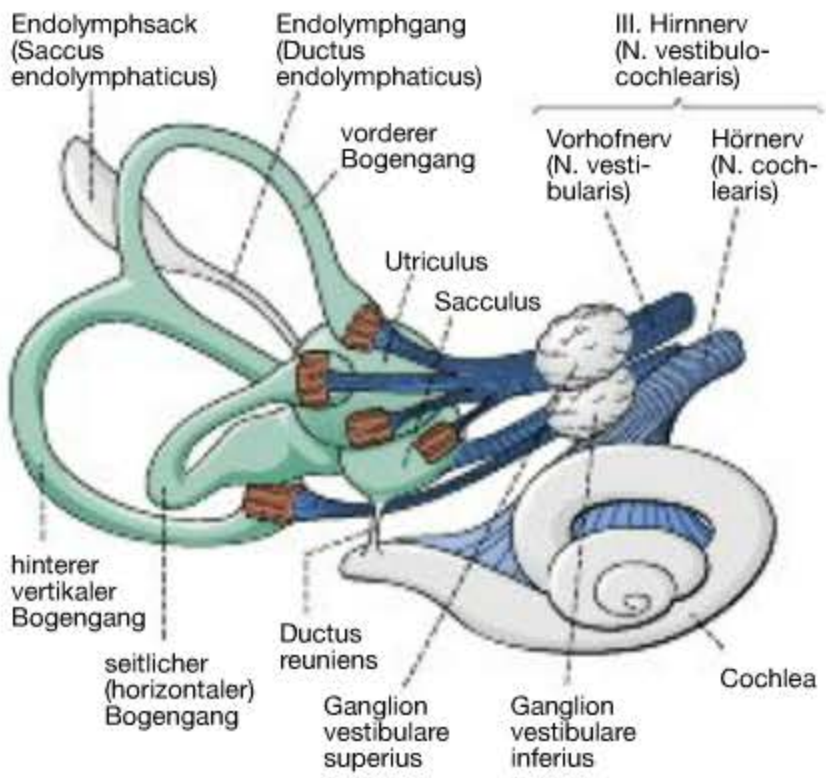


Abb. 3.80 Aufbau des häutigen Labyrinths. Endolymphraum des Vestibularapparats (grün), Sinnesepithelien (rot) und afferente Nervenbahnen (blau).

eingebetteten sensorischen Haarzellen trägt. An der gemeinsamen Mündung der 3 Bogengänge befinden sich 2 blasenförmige Aufweitungen des häutigen Labyrinths, die als Utriculus und Sacculus bezeichnet werden. Sie enthalten jeweils ein mit Haarzellen besetztes Feld, das Maculaorgan.

Vestibuläre Haarzellen Der zelluläre Aufbau der vestibulären Haarzellen entspricht im Wesentlichen dem der kochleären Haarzellen (➤ Kap. 3.4.2), jedoch ist das Haarbündel kompakter und weniger zeilenförmig angelegt. Außerdem enthalten vestibuläre Haarbündel zusätzlich zu den mikrovillusartigen Stereozilien ein Kinozilium, das sich stets auf der Seite der längsten Stereozilien des Haarbündels befindet. Die Haarzellen bilden an ihrem basalen Ende glutamaterge Synapsen mit den afferenten Nervenfasern. Die Zellkörper der bipolaren primären vestibulären Neurone liegen im Ganglion vestibulare (= Ganglion Scarpae). Die etwa 20 000 myelinisierten Axone bilden den vestibulären Anteil des VIII. Hirnnervs.

3.5.2 Funktionsweise der Vestibularorgane

Sensorische Transduktion

Funktionsweise Die mechanoelektrische Transduktion durch die vestibulären Haarzellen funktioniert prinzipiell genau wie bei den kochleären Haarzellen (➤ Kap. 3.4.3):

- Der adäquate Reiz ist die Auslenkung des Haarbündels entlang einer mechanosensitiven Achse, die vom Kinozilium zum kleinsten Stereozilium weist (s. u.).
- Scherung des Haarbündels in Richtung des Kinoziliums führt zum Öffnen von Transduktionskanälen und nachfolgend einem depolarisierenden Rezeptorpotenzial.
- Durch das Rezeptorpotenzial werden vermehrt Neurotransmitter freigesetzt.
- Dadurch erhöht sich die Frequenz der Aktionspotenziale in der afferenten Nervenfaser.

Wichtig ist, dass schon in der Ruhestellung Transduktionskanäle geöffnet sind, sodass die afferente Nervenfaser auch ohne Reiz permanent spontan aktiv ist. Bei inhibitorischer Auslenkung des Haarbündels in Richtung der kürzesten Stereozilien wird die Haarzelle hyperpolarisiert, die Transmitterausschüttung reduziert und die Impulsrate der Nervenfaser verringert (➤ Abb. 3.81).

Endolymphe Ebenso wie die Scala media der Cochlea ist der vestibuläre Teil des häutigen Labyrinths mit K^+-reicher und Na^+-armer Endolymphe gefüllt. Im Vestibularsystem übernehmen spezialisierte Epithelzellen die K^+-Pump-Funktion. Im Gegensatz zum endokochleären Potenzial der Scala media (+80 mV) beträgt das Potenzial des vestibulären Endolymphraums nur wenige mV.

Reizaufnehmende Struktur In den Macula- wie auch den Bogengangsorganen befindet sich über den Haarzellen eine gallertige Struktur, in die die Haarbündel hineinragen. Bei Beschleunigungen des Kopfes bewegen sich Gallertstruktur und Sinnesepithel in beiden Organtypen relativ zueinander, sodass die Stereozilienbündel ausgelenkt werden. Durch die Ausrichtung und den speziellen Bau ist es für jedes der 5 Organe eine Linear- oder Drehbeschleunigung in einer ganz bestimmten Raumrichtung, die den adäquaten Reiz liefert.

Maculaorgane

Otolithen Die Sinnesepithelien des Utriculus und Sacculus (Macula utriculi, Macula sacculi) sind flächig und enthalten etwa 30 000 bzw. 16 000 Haarzellen. Ihnen liegt eine gelatinöse

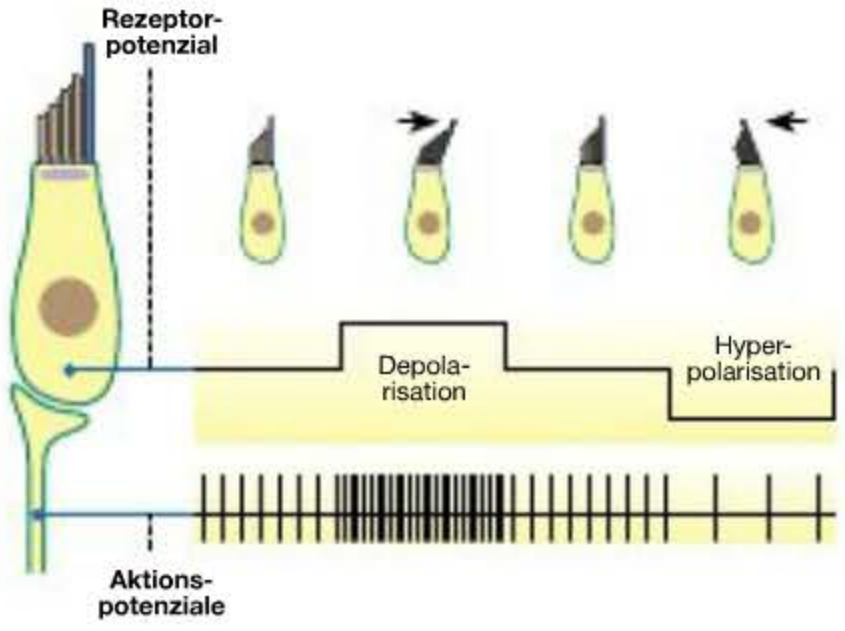


Abb. 3.81 Mechanoelektrische Transduktion und Signalcodierung im Vestibularsystem. Die Haarzellen sind morphologisch und funktionell polarisiert. Auslenkung des Haarbündels in Richtung Kinozilium (blau) führt zur Depolarisation, Auslenkung in Gegenrichtung zur Hyperpolarisation. Die vestibulären Nervenfasern sind spontan aktiv. Ihre Impulsrate wird über die synaptische Aktivität bei Depolarisation der Haarzelle erhöht, bei Hyperpolarisation erniedrigt [3.25].

Lamelle auf, die Otolithenmembran. In die Otolithenmembran eingebettet und auf ihrer Oberfläche befinden sich die Otolithen (= Otokonien), Calciumcarbonat-(Kalzit-)Kristalle von etwa 0,5–10 µm Länge. Ihretwegen werden die Maculaorgane auch als Otolithenorgane bezeichnet.

Adäquater Reiz Die Otolithen haben eine höhere Dichte als Endolymphe. Sie können sich bei Einwirken einer Beschleunigungskraft gegenüber den festliegenden Strukturen des Labyrinths bewegen und verschieben dabei die gesamte Otolithenmembran gegen das darunterliegende Epithel. Dadurch werden die Stereozilien, die in die Otolithenmembran hineinragen, ausgelenkt und Rezeptorpotenziale in den Haarzellen ausgelöst. Dies geschieht zum einen durch die Erdbeschleunigung (➤ Abb. 3.82b): Die Haarbündel werden je nach Neigung des Kopfes in Richtung der Gravitationskraft ausgelenkt. Wird zum anderen der Kopf samt dem darin verankerten Labyrinth linear beschleunigt, bleibt die Otolithenmasse aufgrund ihrer Massenträgheit zurück. Dadurch verrutscht die Otolithenmembran gegenüber dem Sinnesepithel und lenkt die Stereozilien gegen die Richtung der Beschleunigungskraft aus.

MERKE

Die Maculaorgane haben eine **statische** Funktion zur Bestimmung der Kopfneigung und eine **dynamische** Funktion zur Registrierung von Linear-(Translations-)Beschleunigungen.

Die beiden Maculae und ihre Haarzellen sind so angeordnet, dass bei jeder möglichen Kopfneigung und jeder möglichen Beschleunigungsrichtung ein Teil der Haarzellen erregt und ein Teil gehemmt wird. Dies wird erreicht, indem die Maculae etwa senkrecht zueinander stehen. Außerdem sind die Haarzellen innerhalb des Sinnesepithels so ausgerichtet, dass ihre mechanosensitiven Achsen in alle Richtungen weisen (➤ Abb. 3.82c). Die Macula utriculi liegt bei aufrechter Kopfhaltung annähernd waagerecht. Ihre Haarzellen sind daher vor allem für die Registrierung von Linearbeschleunigungen nach vorn und hinten (z. B. Abbremsen im Auto) sowie zur Seite geeignet. Die Macula sacculi steht senkrecht dazu in einer nahezu parasagittalen Ebene und registriert daher vor allem vertikale Beschleunigungen (Aufzug), aber auch Beschleunigungen nach vorn/hinten. Bei statischer aufrechter Kopfhaltung sind vor allem die Haarbündel der Macula sacculi ausgelenkt, während die Haarzellen der Macula utriculi erst bei geneigtem Kopf erregt werden. Jede Kopfstellung und jede Linearbeschleunigung erregen und hemmen also unterschiedliche Populationen von Haarzellen und werden als ganz spezifisches Aktivitätsmuster der vestibulären Nervenfasern an das ZNS übermittelt.

Bogengangsorgane

Cupula In jeder Ampulle erstreckt sich zwischen Crista ampullaris und der Wand des Bogengangs eine gallertige Struktur, die Cupula. Die Haarbündel der etwa 7000 Haarzellen ragen in die Cupula hinein.

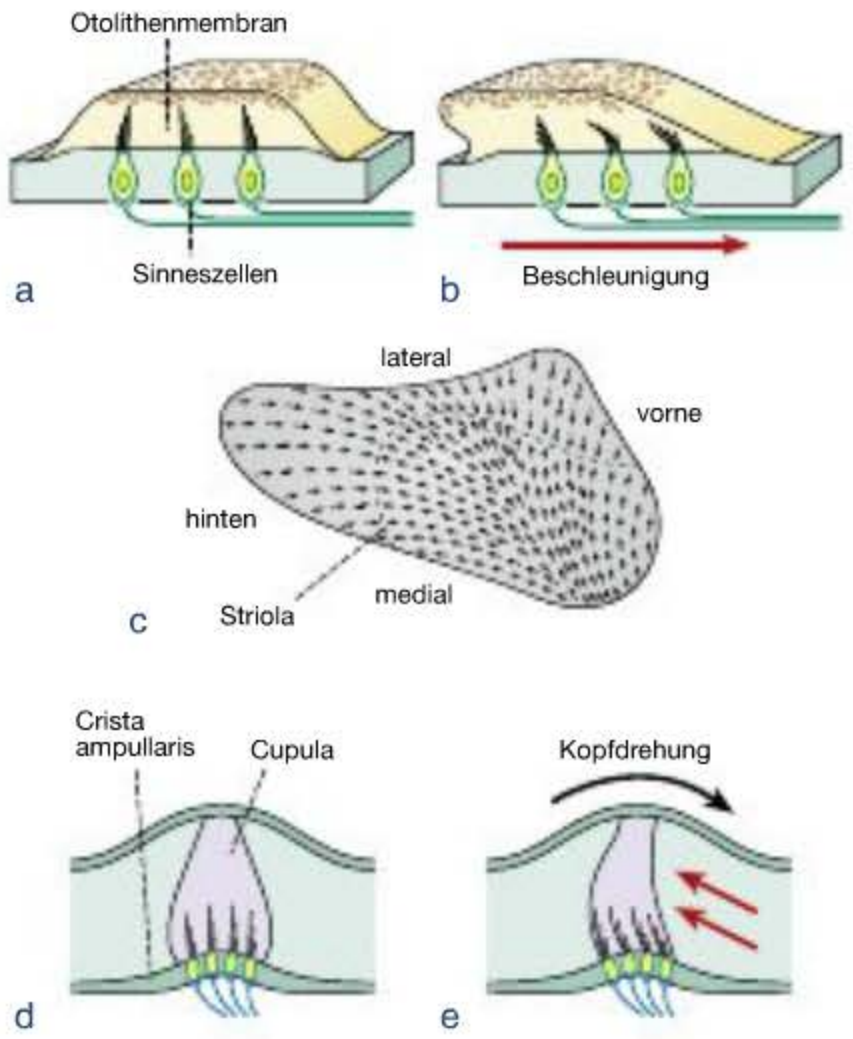


Abb. 3.82 Bau und Funktionsweise der Maculaorgane (a, b, c) und der Bogengangsorgane (d, e).
a Maculaorgan mit aufliegender Otolithenmembran (Schema).
b Die Verschiebung der Otolithenmembran bei Neigung oder Linearbeschleunigung des Vestibularsystems lenkt die Haarbündel der vestibulären Haarzellen aus.
c Orientierung der polaren Haarbündel in der Macula utriculi. Die Pfeilspitzen markieren die Position des Kinoziliums. Durch die Ausrichtung der mechanosensitiven Achsen der Haarbündel sind alle Richtungen abgedeckt. In der Mitte des Epithels verläuft die als Striola bezeichnete Grenze, an der sich spiegelbildlich orientierte Haarzellen gegenüberstehen [3.26].
d Ampulle eines Bogengangs (Schema).
e Adäquater Reiz für den Bogengang ist eine Drehung, die die Cupula gegen die träge Endolymphe bewegt und dadurch verbiegt.

Adäquater Reiz Bei einer Drehbeschleunigung **(Winkelbeschleunigung)** des Kopfes um eine Achse, die senkrecht zur Bogengangsebene steht, wird die Cupula ausgelenkt. Der Grund ist – ähnlich wie im Fall der Maculaorgane – die Massenträgheit des Bogengangsinhalts. Anders als die Otolithenmembran hat die Cupula selbst jedoch die gleiche Dichte wie die sie umgebende Endolymphe. Im Bogengangsorgan spielt stattdessen die Trägheit der Endolymphe selbst die entscheidende Rolle. Erfährt der Bogengang eine Winkelbeschleunigung, hat die Endolymphe aufgrund ihrer Trägheit das Bestreben „stehen zu bleiben", sodass sich die Wand einen Moment lang schneller bewegt als die Flüssigkeit. Die an der Bogengangswand befestigte elastische Cupula wird gegen die träge Endolymphe bewegt und biegt sich entgegen der Beschleunigungsrichtung durch (➤ Abb. 3.82d, e). Dabei werden auch die in der Gallerte steckenden Stereozilienbündel ausgelenkt. Da alle Haarbündel eines Bogengangs die gleiche Ausrichtung haben, werden bei Drehbeschleunigung in die eine Richtung

alle Haarzellen depolarisiert, und die Impulsfrequenz der afferenten Nervenfasern wird gesteigert. Bei einer Beschleunigung in Gegenrichtung werden alle Haarzellen hyperpolarisiert und die Nervenfasern inhibiert.

MERKE

Adäquater Reiz für die Haarzellen der Bogengangsorgane ist eine Winkelbeschleunigung, die zur Verbiegung der Cupula führt.

Kurze Winkelbeschleunigungen Bei abrupten kurzen Winkelbeschleunigungen wird die Cupula entsprechend der erreichten Winkelgeschwindigkeit ausgelenkt und kehrt bei der anschließenden Abbremsung wieder in ihre Ausgangsstellung zurück. Solche schnellen Winkelbeschleunigungen entsprechen den typischen physiologischen Stimuli, die aus schnellen Kopfbewegungen mit gleich darauf folgendem Abbremsen bestehen. Deshalb signalisiert die vestibuläre Afferenz bei solchen kurzen Bewegungen dem ZNS die erreichte **Winkelgeschwindigkeit,** obwohl der adäquate Reiz für Cupulaauslenkung und Haarzellerregung die Winkelbeschleunigung ist.

Längere Rotationsbewegung Bei länger anhaltender Rotation gilt dieser einfache Zusammenhang nicht mehr. Auf einem Drehstuhl (bei dem bei aufrechter Kopfhaltung der horizontale Bogengang stimuliert wird) wirkt eine Beschleunigungskraft beim Andrehen auf die Endolymphe, geht aber mit dem Erreichen einer konstanten Winkelgeschwindigkeit auf null zurück. Die Cupula kehrt dann aufgrund ihrer elastischen Rückstellkraft innerhalb einiger Sekunden in ihre Ausgangsposition zurück und verbleibt dort während der Dauer der Rotation. Wird die Rotation dann abgebremst, lenkt dies die Cupula durch die Bremsbeschleunigung in die umgekehrte Richtung aus. Entsprechend der Cupulaauslenkung ändert sich natürlich die Erregung der Bogengangsafferenz: Wenn die Impulsfrequenz durch die anfängliche Drehbeschleunigung steigt, geht sie während der konstanten Rotation wieder zurück. Beim Abbremsen kommt es dann zur vorübergehenden Inhibition der Nervenerregung (➤ Abb. 3.83). Diese Inhibition entspricht dem Verhalten beim Beschleunigen in die Gegenrichtung und wird vom Gehirn entsprechend als Rotation in die Gegenrichtung fehlinterpretiert.

Linker und rechter Bogengang Im gleich ausgerichteten Bogengang des kontralateralen Ohrs sind die Haarzellen spiegelbildlich angeordnet. Daher führt eine Winkelbeschleunigung stets zur gegensinnigen Änderung der Aktivität beider

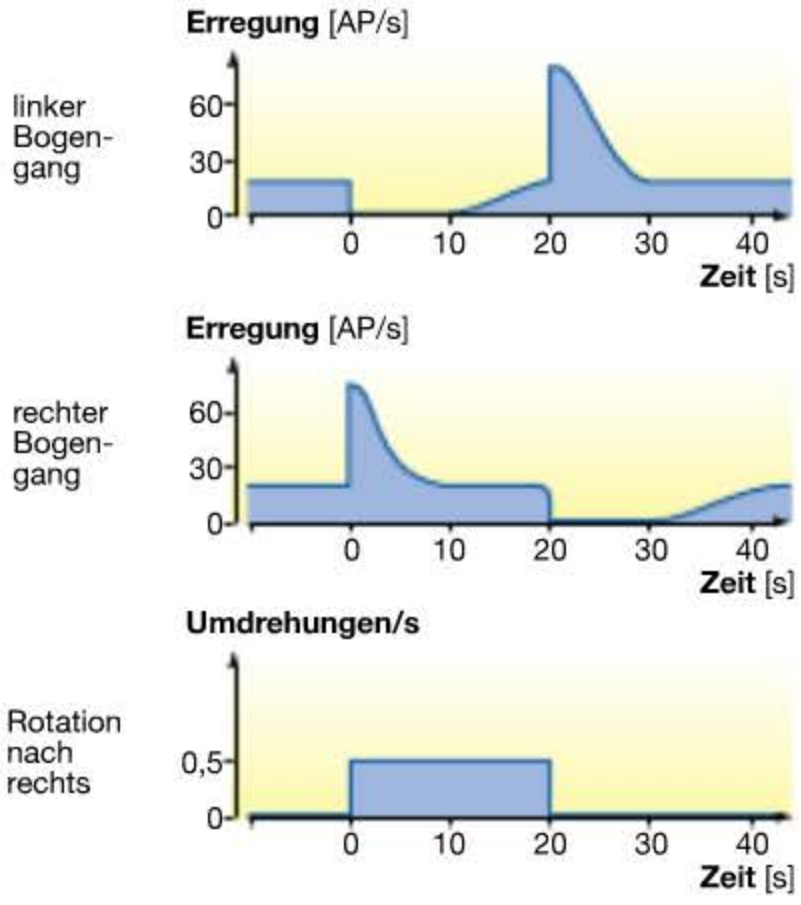


Abb. 3.83 Erregungsablauf in den Bogengangsafferenzen bei anhaltender Rotation nach rechts, angegeben in Aktionspotenzialen pro Sekunde. Aufgrund der Rückstellung der Cupula kommt es nur zu einer vorübergehenden Aktivitätszunahme in der rechten Bogengangsafferenz, beim Abbremsen zu einer Inhibition. Die Aktivität der beiden Bogengänge ändert sich stets gegensinnig.

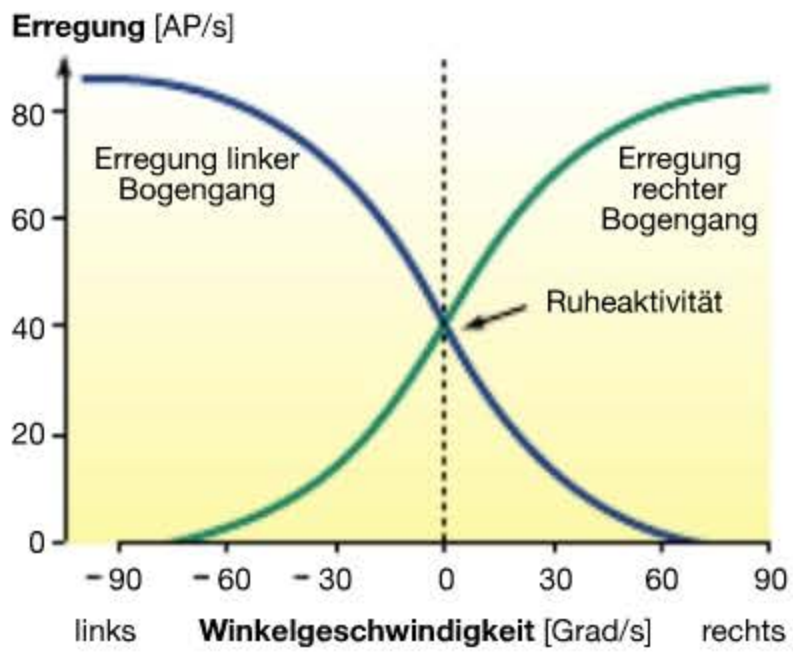


Abb. 3.84 Abhängigkeit der Aktivität von linker und rechter Bogengangsafferenz von der erreichten Winkelgeschwindigkeit. Die initiale Erregung der Afferenzen wurde aus Experimenten wie in ➤ Abb. 3.83 gewonnen. In Ruhe sind linke und rechte Bogengangsafferenz gleich erregt. Bei Drehung nach rechts überwiegt die Aktivität der rechten Afferenz, bei Drehung nach links die Aktivität der linken.

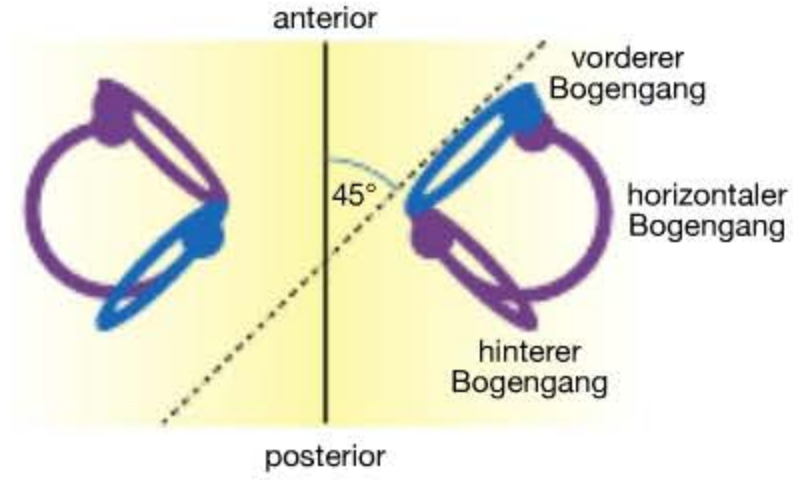


Abb. 3.85 Lage der paarigen Bogengangsorgane beim Blick von oben (Schema). Alle 3 Bogengänge eines Labyrinths stehen senkrecht aufeinander. Die horizontalen Bogengänge liegen in einer Ebene; sie sind empfindlich für Rotation um dieselbe Achse. Dagegen liegen der hintere linke und der vordere rechte Bogengang in derselben Ebene (blau hervorgehoben).

Bogengangsafferenzen, also z. B. Erregung im ipsilateralen und Hemmung im kontralateralen Bogengang (➤ Abb. 3.83). Das zentrale vestibuläre System ermittelt die Differenz der afferenten Signale beider Bogengänge. Dadurch wird eine hohe Sensitivität gerade für kleine Stimuli erreicht (➤ Abb. 3.84).

Räumliche Ausrichtung der Bogengänge Die 3 Bogengänge jedes Labyrinths stehen fast senkrecht aufeinander, sodass Winkelbeschleunigungen um jede beliebige Raumachse registriert werden können. Die Ausrichtung der einzelnen Bogengänge stimmt dabei nicht genau mit den Symmetrieebenen des Kopfes überein (➤ Abb. 3.85). Die seitlichen (horizontalen) Bogengänge liegen bei aufrechter Kopfhaltung in einer Ebene, die etwas gegenüber der Horizontalen verkippt ist (ca. 30° nach hinten); sie registrieren vor allem Rotation um die Körperlängsachse. Vorderer und hinterer Bogengang stehen senkrecht dazu und liegen in Ebenen, die sich jeweils in einem Winkel von ca. 45° zur Sagittalebene befinden. Jeweils der vordere ipsilaterale und hintere kontralaterale Bogengang liegen in derselben Ebene, sodass sie ein funktionelles Paar bilden und Rotation um dieselbe Raumachse registrieren. Das Erregungsmuster aller 3 bilateralen Bogengangspaare wird vom Gehirn ausgewertet, um die Drehbewegungen des Kopfes zu ermitteln.

MERKE

Jeder Bogengang ist für Rotation um eine der 3 Raumachsen empfindlich. Im Bereich physiologischer Stimuli codiert die Aktivität der Bogengangsafferenz die Winkelgeschwindigkeit.

3.5.3 Architektur und Funktion der zentralen vestibulären Verschaltungen

Vestibuläre Bahn

Vestibulariskerne Die Axone des Vestibularnervs projizieren in die ipsilateralen Vestibulariskerne, eine in der Medulla liegende Gruppe von 4 Hauptkernen und einigen Nebenkernen. Über multiple Verzweigungen ist jede Nervenfaser der Macula- oder Bogengangsafferenzen auf sekundäre vestibuläre Neurone in verschiedenen Vestibulariskernen verschaltet. Außer den vestibulären Afferenzen erhalten die Vestibulariskerne auch sensorische Eingänge aus dem visuellen und somatosensorischen System sowie aus dem Zerebellum. Sie sind also Integrationskerne für mehrere Sinnesmodalitäten. Ihre Neurone projizieren auf- oder absteigend auf verschiedene Ziele (➤ Abb. 3.86):

- Ein großer Teil der aufsteigenden Bahnen endet in den Augenmuskelkernen (Kerne der 3 Hirnnerven N. oculomotorius [III], N. trochlearis [IV] und N. abducens [VI]).
- Absteigende Bahnen ziehen durch Tractus vestibulospinalis und reticulospinalis zur Medulla und in das Rückenmark, wo sie auf Motoneurone der Skelettmuskulatur verschaltet sind.
- Alle Vestibulariskerne projizieren über Moosfasern ins Zerebellum. Die Zielregionen (Nodulus, Flocculus, Paraflocculus, Uvula) werden als Vestibulozerebellum zusammengefasst. Zum Teil werden diese Bereiche auch direkt von den Axonen primärer vestibulärer Neuronen innerviert.
- Über den Thalamus als Relaisstation erreichen aufsteigende Bahnen aus allen Vestibulariskernen den Kortex.
- Jeder Vestibulariskern projiziert auf andere ipsilaterale sowie über die vestibuläre Kommissur auf kontralaterale Vestibulariskerne.

Reflexe

Vestibulookuläre Reflexe und Nystagmus

Vestibulookuläre Reflexe Wenn sich das Auge schnell bewegt, verschiebt sich das Bild der Umwelt über die Retina. Unser visuelles System kann aber aufgrund seiner begrenzten Verarbeitungsgeschwindigkeit stehende Bilder sehr viel besser verarbeiten als sich bewegende. Daher wird bei jeder Kopfbewegung die Position des Auges gegenüber der Umwelt über vestibulookuläre Reflexe festgehalten: Wann immer die Bogengänge eine Drehung des Kopfes registrieren, initiiert dies eine genau entgegengesetzte Rotation des Auges. Dieser Reflex ist vollkommen unbewusst.

Nystagmus Natürlich kann die Rotation des Auges die Drehung des Kopfes oder des ganzen Körpers nicht beliebig weit kompensieren, denn der maximale Drehwinkel in der Horizontalen beträgt nur etwa 20° gegenüber der Mittellinie. Daher folgt jeder größeren kompensatorischen Augenrollbewegung eine schnelle Augenrückholbewegung in die Mittelposition. Es entsteht so bei andauernder Kopfdrehung ein Zickzackmuster der Augenbewegungen aus abwechselnd langsamen, kompensatorischen Phasen in Gegenrichtung zur Kopfdrehung und schnellen Rückholphasen in Richtung der Kopfdrehung (➤ Abb. 3.87). Dieses Verhalten heißt Nystagmus (Augenpendeln).

MERKE

Als Richtung des Nystagmus wird definitionsgemäß die Richtung der schnellen Phase angegeben, die der Drehrichtung des Kopfes entspricht.

Verschaltungen Wenn sich der Kopf also nach rechts dreht, erhöht sich die Impulsfrequenz des rechten Vestibularnervs, während die des linken inhibiert wird. Mit einer Verschaltung über lediglich 2 Synapsen in den Vestibularis- und Augenmuskelkernen erregt die rechte Bogengangsafferenz die linken Mm. recti beider Augen (also den M. rectus lateralis des linken und den M. rectus medialis des rechten Auges), worauf sich die Augen nach links bewegen (➤ Abb. 3.87). Eine spiegelbildliche Verschaltung der linken horizontalen Bogengangsafferenz bewirkt, dass sich die Aktivität der antagonistischen (rechten) Mm. recti verringert, da die linke Afferenz durch den Drehstimulus ja inhibiert wurde. Beide Bogengangsafferenzen wirken also synergistisch. Außerdem existiert jeweils noch eine syner-

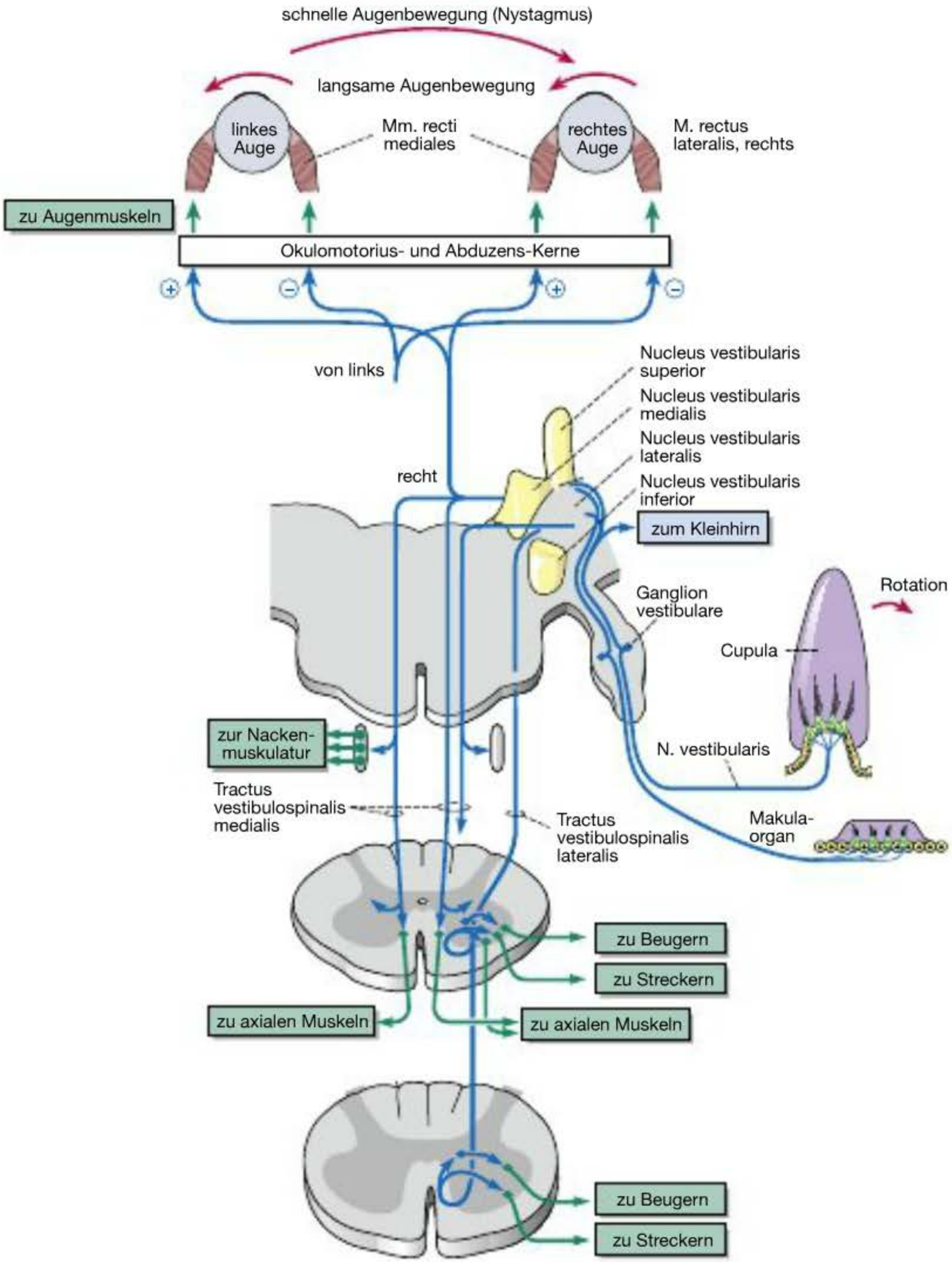


Abb. 3.86 Projektionen des vestibulären Systems. Die Auslösung und Richtung des horizontalen vestibulookulären Reflexes bei Rechtsdrehung des Kopfes sind schematisch dargestellt: Aktivitätserhöhung (+) im rechten horizontalen Bogengang führt zur Kontraktion der linken Mm. recti. Die Aktivitätsverminderung der linken vestibulären Afferenz (–) wirkt synergistisch. Inhibitorische Verschaltungen zu den Augenmuskeln sind der Übersichtlichkeit halber nicht dargestellt.

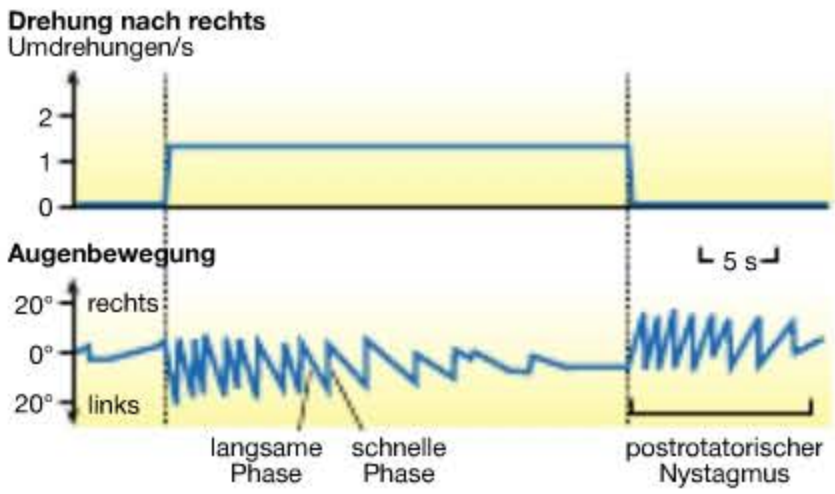


Abb. 3.87 Nystagmus bei Rotation auf einem Drehstuhl. Nach dem Andrehen kommt es erst zu kompensatorischen langsamen Augenbewegungen gegen die Drehrichtung und schnellen Augenrückholbewegungen in Drehrichtung. Bei anhaltender Rotation geht der Nystagmus aufgrund der Rückstellung der Cupula zurück. Nach dem Abbremsen tritt ein spiegelbildlicher postrotatorischer Nystagmus auf, da die Cupula in Gegenrichtung ausgelenkt wird. Dieser zeitliche Verlauf spiegelt das Erregungsverhalten der Bogengangsafferenzen wider (➤ Abb. 3.83).

gistische inhibitorische Bahn, die die antagonistischen Muskeln hemmt. Im Fall der Kopfdrehung nach rechts inhibiert also die gesteigerte Aktivität der rechten Bogengangsafferenz die rechten Mm. recti beider Augen.

Analog zum beschriebenen Fall für die horizontalen Bogengänge sind die Afferenzen der beiden vertikalen Bogengangspaare mit den anderen externen Augenmuskeln verschaltet. Dabei wird jeweils das Paar antagonistischer Augenmuskeln angesteuert, das in derselben Ebene liegt wie der zugehörige Bogengang – genau wie im Fall der horizontalen Bogengänge. So wird eine kompensatorische Augenbewegung für Rotationen in jeder beliebigen Raumrichtung erreicht. Für die effektive Stabilisierung der Augenposition ist die hohe Geschwindigkeit der vestibulookulären Reflexe wichtig, die durch den schnellen Transduktionsprozess in der vestibulären Peripherie und eine Verschaltung über nur 3 Neurone erzielt wird.

Weitere vestibulookuläre Reflexe stabilisieren die Augenposition bei Translationsbewegungen und bei Neigung des Kopfes. Diese Reflexe erhalten ihren sensorischen Eingang hauptsächlich von den Maculaorganen.

MERKE

Vestibulookuläre Reflexe werden durch eine Verschaltung der vestibulären Afferenzen auf die Motoneurone der externen Augenmuskeln vermittelt. Sie dienen der Fixierung der Augenstellung bezüglich der Umwelt und lösen bei längeren Bewegungen Nystagmen aus.

Klinik Spontannystagmus

Ohne einen Beschleunigungsreiz weisen linke und rechte vestibuläre Bogengangsafferenzen die gleiche Ruheaktivität auf (➤ Abb. 3.84). Jede Abweichung von dieser Symmetrie wird als Bewegung interpretiert. Kommt es aufgrund pathologischer Vorgänge zu einer solchen Asymmetrie, z. B. bei Ausfall eines Labyrinths, führt dies zu einer fehlerhaften Bewegungsempfindung sowie durch das Ungleichgewicht in der Aktivität der vestibulookulären Bahnen zu einem Spontannystagmus. Fällt z. B. der linke horizontale Bogengang aus, wird eine Drehung zur rechten, intakten Seite empfunden, und ebenso tritt ein Nystagmus zur rechten Seite auf. Spontannystagmen weisen also auf Störungen des vestibulären Systems hin. Verschiedene Formen eines Spontannystagmus können auch aus Läsionen des zentralen vestibulären Systems resultieren.

Optokinetischer Reflex

Optokinetischer Nystagmus Kompensatorische Augenreflexe werden auch über das langsamere visuelle System ausgelöst. Dabei stabilisiert das optokinetische System wiederum die Position des Bildes auf der Retina. Ein sich über die Netzhaut bewegendes Bild führt zu einem optokinetischen Nystagmus. Gut beobachtbar ist dieser Nystagmus z. B. bei Personen, die aus einem fahrenden Zug blicken, sodass sich das Bild der vorüberziehenden Landschaft kontinuierlich über die Retina verschiebt.

Ergänzung des vestibulookulären Reflexes Das optokinetische System ist ideal geeignet, die vestibulookulären Reflexe zu ergänzen:

- Bei länger anhaltenden Rotationen geht die Erregung der Bogengangsafferenzen zurück (➤ Abb. 3.83); in dieser Situation kann das optokinetische System die kompensatorischen Augenreflexe aufrechterhalten.
- Die Bogengänge sind für sehr langsame Bewegungen nicht besonders empfindlich, während das visuelle System hier optimal arbeitet.

Die neuronale Integration der vestibulären und visuellen Information findet bereits in den Vestibulariskernen statt, die vestibulären und visuellen (sowie somatosensorischen) Eingang erhalten.

MERKE

In der normalen Situation (offene Augen, freie Bewegung im Raum) werden die okulären Reflexe über eine Kombination von vestibulären und visuellen Eingängen gesteuert.

Klinik Getrennte Untersuchung der Systeme

Für die klinische Diagnostik, bei der die Beobachtung des Nystagmus für die selektive Funktionsprüfung des vestibulären oder optokinetischen Systems benutzt wird (s. u.), ist es dagegen notwendig, beide sensorischen Eingänge zu trennen, indem der Patient entweder im Dunkeln auf einem Drehstuhl rotiert oder zur Auslösung des optokinetischen Nystagmus eine Streifentrommel um den ortsfesten Patienten herum gedreht wird.

Vestibulospinale Reflexe

Bedeutung Informationen über unsere Lage und über Beschleunigungen sind essenziell, um die vertikale Haltung bei-

behalten oder einen Sturz abfangen zu können. Diese Informationen können wiederum entweder vom vestibulären oder vom visuellen System stammen. Das vestibuläre System ist hier von großer Bedeutung, denn offensichtlich kann man auch im Dunkeln ohne Weiteres stehen und sich bewegen. Ein weiterer wichtiger Punkt ist die notwendige Geschwindigkeit, mit der Lageabweichungen registriert werden müssen, um die Haltung zu stabilisieren. Die Schnelligkeit des vestibulären Systems (im Vergleich zum visuellen) macht daher vestibulospinale Reflexe zum zentralen Element bei der Aufrechterhaltung des Gleichgewichts. Absteigende vestibulospinale Bahnen zu spinalen Motoneuronen der Skelettmuskulatur vermitteln diese Reflexe.

Vestibulozervikale Reflexe Die Kopfhaltung wird über Reflexe stabilisiert, die ähnlich aufgebaut sind wie die vestibulookulären. Die Reizung eines Bogengangs löst über direkte Projektionen der Vestibulariskerne über die vestibulospinale Bahn eine kompensatorische Kopfbewegung in der entsprechenden Bogengangsebene aus.

Vestibulospinale Reflexe der Stand- und Gangmotorik Komplizierter ist die Situation im Fall der vestibulospinalen Reflexe von Stand- und Gangmotorik, denn hier gibt es aufgrund der Beweglichkeit des Kopfes gegenüber dem Rumpf keine konstante Ausrichtung des Labyrinths zu den ausführenden Muskelgruppen. Kippt der Körper z. B. in eine Richtung, werden je nach Kopfstellung unterschiedliche Bogengänge und Maculabereiche stimuliert und dadurch unterschiedliche afferente vestibuläre Aktivitätsmuster generiert. Für die Auslösung adäquater motorischer Antworten müssen daher propriozeptive Informationen, insbesondere aus dem Halsbereich, in die Reflexverschaltungen integriert sein. Hierin liegt die Bedeutung der somatosensorischen Projektionen auf die Vestibulariskerne.

Plastizität des vestibulären Systems

Vestibulärer Input Verändert sich der sensorische Eingang in die Vestibulariskerne, werden Bewegung und Lage falsch bestimmt. Beispielsweise geht bei einem einseitigen Labyrinthausfall die gleichseitige Ruheaktivität vollständig verloren, während sie auf der intakten Seite unverändert bleibt. Dieses Erregungsungleichgewicht entspricht der Situation, die normalerweise bei einer Kippung zur intakten Seite auftritt, und wird als solche interpretiert. Daher treten vermeintlich kompensatorische Stellreflexe auf, die zur Kippung zur lädierten Seite führen. Es kommt zu Spontannystagmus in Richtung der intakten Seite sowie zu einer Drehempfindung zur intakten Seite. Der Patient leidet oft an einem völligen Unvermögen zu stehen, begleitet von Übelkeit und Erbrechen. Doch schon im Laufe von Stunden nach der Läsion gehen diese Symptome zurück und können nach Tagen oder Wochen völlig kompensiert sein.

Visueller Input Ähnliche Vorgänge finden auch bei Änderung des visuellen Inputs statt. Wird eine neue Brille mit geänderter Brechkraft benutzt, verändert sich die Geschwindigkeit, mit der sich das Bild bei einer bestimmten Drehgeschwindigkeit des Kopfes über die Retina bewegt. Damit verändert sich die Stärke des Eingangs vom optokinetischen System in die Vestibulariskerne. Das resultierende Über- oder Unterschießen der optokinetischen Reflexe führt vor allem bei Kopfbewegungen zur Beeinträchtigung der visuellen Wahrnehmung, die Übelkeit auslösen kann. Auch diese Probleme gehen innerhalb von Tagen zurück.

Dieser Re-Kalibrierung der Reflexe entspricht auf zellulärer Ebene eine Normalisierung der Aktivität der Neurone in den Vestibulariskernen. Dabei spielen die vestibulozerebellären Verbindungen eine entscheidende Rolle.

Kortikale Projektionen: bewusste Lagewahrnehmung

Wie für andere Sinnesmodalitäten ist die kortikale Repräsentation der vestibulären Signale entscheidend für die bewusste Wahrnehmung. Die Neurone der Vestibulariskerne projizieren vor allem in die vestibulären kortikalen Areale, die sich im Parietallappen befinden. Dies sind die Areae 2V und 3a im primären somatosensorischen Kortex und der parietoinsuläre vestibuläre Kortex (➤ Abb. 5.24).

Diese Regionen erhalten multisensorischen Eingang und projizieren ihrerseits in kortikale Bereiche, die mit visueller Informationsverarbeitung befasst sind. Sie dürften daher an der Empfindung von Lage und Körperbewegung und der Unterscheidung zwischen Eigen- und Fremdbewegungen beteiligt sein.

Klinik Erkrankungen des Vestibularsystems

Drehschwindel (Vertigo) Einer der häufigsten Gründe für den Arztbesuch ist Schwindel. Dieses recht unspezifische Symptom kann neben vestibulären Störungen viele andere Ursachen haben, u. a. Kreislaufschwäche (mit Unterversorgung des ZNS), Dehydratation oder Alkoholintoxikation. Aufgrund der sehr zuverlässigen vestibulookulären Reflexe lässt sich eine vestibuläre Ursache in der Regel anhand eines pathologischen Nystagmus diagnostizieren. Oft, etwa bei peripheren vestibulären Störungen, tritt ein Spontannystagmus auf. Spezielle Formen von Spontannystagmus können auf zentrale Schädigungen hinweisen. Auslösung von kalorischem, postrotatorischem und optokinetischem Nystagmus (s. u.) dienen zur Lokalisierung der Störung.

Benigner paroxysmaler Lagerungsschwindel Durch in der Endolymphe des Labyrinths flottierende Partikel, in der Regel losgelöste Otolithen der Maculaorgane, können die Haarzellen der Bogengangsorgane unphysiologisch stimuliert werden (Canalolithiasis). Dies führt zu Schwindel, Fallneigung und Übelkeit insbesondere bei Lageänderungen, z. B. beim Aufstehen, Hinlegen oder Umdrehen im Liegen. Entsprechend kann bei diesen Lagerungsänderungen ein atypischer Nystagmus beobachtet werden. Zur Therapie des paroxysmalen Lagerungs-

Tab. 3.8 Formen der Nystagmusprüfung.

Nystagmus	Reiz	Richtung des Nystagmus	Besonderheiten
kalorischer N.	Spülen des Gehörgangs mit kaltem oder warmem Wasser	bei Kälte von der gespülten Seite weg, bei Wärme zur gespülten Seite hin	selektive Stimulation einer Seite möglich
postrotatorischer N.	Stoppen der Rotation des Patienten auf einem Drehstuhl	gegen die Rotationsrichtung	Vergleich mit dem Nystagmus bei Beginn der Rotationsbewegung möglich
optokinetischer N.	Rotation einer Streifentrommel um den Patienten	gegen die Bewegungsrichtung der Trommel	vestibuläres System nicht stimuliert
Lagerungs-N.	Lageänderung	verschieden, abhängig vom Ort der Schädigung	tritt nur bei zentral- oder peripher-vestibulären Schädigungen auf (pathologischer N.)

schwindels dienen gezielte Lagerungsmanöver, mit denen die fehllokalisierten Otolithen ausgespült werden.

Morbus Menière Plötzliche und wiederkehrende Schwindelattacken kennzeichnen den Morbus Menière. Diese Attacken können von wenigen Minuten bis zu vielen Stunden dauern und mild bis schwer verlaufen. Sie sind mit auditorischen Störungen, nämlich Ohrgeräuschen (Tinnitus) und Hörverlust, verbunden. Der Hörverlust tritt zunächst während der Attacken auf und wird schließlich chronisch, typischerweise mit dem Tieffrequenzbereich beginnend. Die Ursache des Morbus Menière ist weitgehend unverstanden, jedoch scheint generell ein endolymphatischer Hydrops vorzuliegen. Darunter versteht man eine pathologische Erweiterung des Endolymphvolumens. Möglicherweise ist eine Fehlfunktion des endolymphatischen Sacks auslösend, eines Seitengangs des häutigen Labyrinths, dessen Funktion die Resorption von Endolymphe aus dem Labyrinth ist (➤ Abb. 3.80). Folgen der gestörten Endolymph-Homöostase sind wohl Übererregung und Schädigung von Haarzellen und/oder afferenten Nervenendigungen.

034 Fall: Vestibuläres System

3.5.4 Funktionsprüfung des vestibulären Systems

Auslösung des Nystagmus Der Nystagmus ist das wichtigste klinische Kriterium für die Diagnose von peripheren und zentralen vestibulären Störungen (➤ Tab. 3.8). Er kann ausgelöst werden, indem:

- die Lage des Patienten verändert wird (Lage- und Lagerungsprüfung),
- kalorisch stimuliert wird,
- der Patient auf einem Drehstuhl gedreht wird,
- eine Streifentrommel um den Patienten herum rotiert wird (optokinetische Stimulation).

Beobachtung des Nystagmus Es gibt verschiedene Möglichkeiten, den Nystagmus zu beobachten:

- Die sog. Frenzel-Brille, eine stark brechende Brille (ca. +15 dpt), erlaubt die visuelle Beobachtung der Augenbewegung durch den Arzt und verhindert gleichzeitig die Fixation durch den Patienten.
- Bei der Videookulographie wird der Nystagmus mit einer Kamera aufgenommen und automatisiert ausgewertet.
- Die Elektronystagmographie (ENG) ist ein objektives Messverfahren zur Registrierung der Augenbewegungen. Dabei werden kleine elektrische Potenziale (10–200 µV), die durch die Bulbusbewegungen hervorgerufen werden, mit Klebeelektroden abgeleitet. Die Elektroden werden um das Auge herum angebracht und greifen so einen Teil des korneoretinalen Bestandspotenzials (➤ Kap. 3.3.5) ab, dessen Größe sich bei Augenbewegungen ändert.

Kalorische Prüfung Als wichtiger Funktionstest der Bogengänge wird die sog. kalorische Reizung verwendet. Durch seine Lage ist der horizontale (laterale) Bogengang einer Temperaturänderung durch Spülen des äußeren Gehörgangs mit warmem (44 °C) bzw. kaltem (30 °C) Wasser zugänglich. Dies führt zur Aktivierung bzw. Inhibierung der Bogengangsafferenz und löst einen **kalorischen Nystagmus** aus. Die klinische Relevanz dieses Verfahrens ergibt sich aus der selektiv einseitigen Stimulation, während die rotatorische Prüfung stets beidseitig stimuliert. Lange ging man davon aus, dass die Erwärmung bzw. Abkühlung der Endolymphe auf einer Seite des Bogengangs zu einer Endolymphströmung aufgrund der temperaturabhängig veränderten Dichte der Endolymphe und damit zur Cupulaauslenkung führt. Da ein kalorischer Nystagmus aber auch in der Schwerelosigkeit auftritt, müssen wohl auch andere Faktoren, z. B. eine direkte Temperaturabhängigkeit der Haarzellerregung oder der synaptischen Transmission, eine Rolle spielen.

Rotatorische Prüfung Durch Rotation des Patienten auf einem Drehstuhl wird untersucht, ob ein der Beschleunigung adäquater vestibulooptischer Nystagmus ausgelöst werden kann. Nach dem Andrehen geht der Nystagmus innerhalb von wenigen (ca. 10) Sekunden zurück, da die Cupula bei konstanter Drehgeschwindigkeit in ihre Ausgangslage zurückkehrt (➤ Kap. 3.5.3). Wird nun die Rotation abrupt gestoppt, kommt es zu einem **postrotatorischen Nystagmus** in Gegenrichtung zur ursprünglichen Rotation, da die Cupula beim Abbremsen in die Gegenrichtung ausgelenkt wird (➤ Abb. 3.87). In der Regel wird dieser postrotatorische Nystagmus bezüglich Frequenz und Dauer ausgewertet. Eine Nystagmus-Asymmetrie zwischen beiden Drehrichtungen weist auf eine einseitige Labyrinthschädigung hin, während ein beidseitiger Labyrinthausfall vorliegt, wenn gar kein Nystagmus zu beobachten ist.

Optokinetische Prüfung Bei diesem Verfahren rotiert eine mit senkrechten Schwarz-Weiß-Streifen versehene Trommel um den Patienten, um einen optokinetischen Nystagmus auszulösen. Diese Prüfung kann Aussagen über zentral-vestibuläre Schädigungen liefern, da sie selektiv die Funktion des optokinetischen Systems testet.

ZUSAMMENFASSUNG

Aufbau und Funktion der Vestibularorgane

Die beiden Maculaorgane (Utriculus und Sacculus) und die 3 Bogengangsorgane bilden das vestibuläre häutige Labyrinth. Jedes Organ besitzt ein mit Haarzellen bestücktes Sinnesepithel.

Die Maculaorgane messen dynamisch Linearbeschleunigungen des Kopfes und statisch die Lage des Kopfes anhand der Erdbeschleunigung. Ihr Sinnesepithel ist von der Otolithenmembran bedeckt. Linearbeschleunigungen verschieben die Otolithenmembran gegenüber den Haarzellen und lenken damit die Stereozilienbündel aus.

Die Bogengangsorgane detektieren Winkelbeschleunigungen um eine Achse senkrecht zur Bogengangsebene, wobei die drei senkrecht zueinander stehenden Bogengänge alle Drehrichtungen abdecken. In den Bogengängen wird die Cupula bei Winkelbeschleunigungen aufgrund der Trägheit der Endolymphe verbogen, was zur Auslenkung der Haarbündel führt. Die Aktivität der Bogengangsafferenzen codiert die erreichte Winkelgeschwindigkeit.

Zentrale Verschaltungen

Alle Vestibularisafferenzen weisen eine Ruheaktivität auf, die bei adäquater Reizung erhöht oder erniedrigt wird. Sie enden, ebenso wie visuelle und somatosensorische Eingänge, in den Vestibulariskernen. Aufsteigende Projektionen der Vestibulariskerne zu den Augenmuskelkernen vermitteln vestibulookuläre Reflexe, die durch kompensatorische Augenbewegungen die Augenausrichtung stabilisieren. Bei anhaltender Reizung kommt es durch schnelle Augenrückstellbewegungen zum Nystagmus. Kompensatorische Augenbewegungen und Nystagmus werden auch über das optokinetische System vermittelt. Absteigende Bahnen enden auf Motoneuronen der Skelettmuskulatur und vermitteln vestibulospinale Reflexe, die der Stabilisierung von Kopf- und Rumpfhaltung dienen.

Funktionsprüfung

Läsionen oder Fehlfunktion des peripheren oder zentralen vestibulären Systems führen zu Spontannystagmus, Drehschwindel, Fallneigung und Übelkeit. Zur Diagnose wird vor allem der durch Lagerungsänderung, Drehstuhlreizung und kalorische Reizung induzierbare Nystagmus überprüft.

Fragen

1 Welches ist der adäquate Reiz für Bogengangs- und Maculaorgane, und wie wird er jeweils an die Haarzellen angekoppelt?
Denken Sie bei der Beantwortung daran, dass:
- Haarzellen der Bogengangsorgane durch Drehbeschleunigungen erregt werden, und zwar durch Verbiegung der Cupula bei Relativbewegungen zwischen Bogengang und Endolymphe,
- Maculaorgane durch Linearbeschleunigungen erregt werden, die zu Relativbewegungen der Otolithenmembran gegenüber den Haarzellen führen und so die Haarbündel auslenken.

2 Wie verhalten sich Membranpotenzial der Haarzelle und Feuerrate des afferenten Neurons bei Haarbündelauslenkung in Richtung auf das Kinozilium zu?
Denken Sie bei der Beantwortung daran, dass:
- eine Auslenkung in Richtung auf das Kinozilium (= Seite mit den längsten Stereozilien) ein depolarisierendes Rezeptorpotenzial und in der Folge eine Erhöhung der Feuerrate des afferenten Neurons auslöst,
- die entgegengesetzte Bewegung entsprechend die umgekehrte Veränderung von Potenzial und Feuerrate bewirkt.

3 Welche neuronalen Komponenten vermitteln den vestibulookulären Reflex?

4 Auf welche neuronale Struktur konvergieren die verschiedenen Sinnessysteme, die an der Aufrechterhaltung des Gleichgewichts beteiligt sind?
Denken Sie bei der Beantwortung an vestibuläre, visuelle und somatosensorische Bahnen, die auf die Vestibulariskerne verschaltet sind und damit die Integration dieser Informationen für Augenstellreflexe und Haltereflexe ermöglichen.

5 Wie kann es unter Ruhebedingungen, also ohne auf das Vestibularorgan einwirkende Beschleunigungen, zu Nystagmen und Schwindel kommen?
Denken Sie bei der Beantwortung an:
- ein Erregungsungleichgewicht zwischen beiden Seiten des vestibulären Systems, das als Bewegung interpretiert wird und zu Augenstellreflexen mit Nystagmus sowie bei inadäquater Erregung zu Schwindel führt,
- mögliche Ursachen wie Erregungsänderungen in der vestibulären Peripherie (z. B. bei Läsionen des Vestibularorgans, Morbus Menière oder kalorischer Stimulation), Nichtübereinstimmung von vestibulärem und visuellem sensorischem Input in die Vestibulariskerne (neue Brille) oder (neurologische) Schädigungen der vestibulären Bahn.

035 IMPP-Fragen

3.6 Gustatorisches System

F. Müller, U. B. Kaupp

Zur Orientierung

Die chemischen Sinne – der Geschmacks- und der Geruchssinn – sind unsere „ältesten" Sinne. Bevor Organismen sehen oder hören konnten, waren sie in der Lage, auf Stoffe zu reagieren, die sie zu Nahrungsquellen leiteten oder Gefahr signalisierten; und Organismen wurden von Lockstoffen angezogen, die von ihren Paarungspartnern freigesetzt worden waren. Seit den Anfängen des Lebens bestand die biologische Funktion der chemischen Sinne aber nicht nur darin, stoffliche Informationen zu liefern, sondern unmittelbar Verhalten auszulösen. Ernährungsphysiologisch wertvolle Nahrung muss „Wohlgeschmack", verbunden mit Lust hervorrufen, damit die Nahrungsaufnahme stimuliert wird. Der Geruch eines Raubtieres muss bei der Beute Flucht- oder Aggressionsverhalten auslösen, der Geruch eines Paarungspartners Sexualverhalten. Die chemischen Sinne wurden deshalb in der Evolution der Wirbeltiere eng mit dem limbischen System verbunden, das Gefühle und Stimmungen kontrolliert. Es bleibt uns meist verborgen, wie sehr die chemischen Sinne unser Verhalten, unsere Stimmungen und Gefühle beeinflussen. Und doch schlägt sich diese enge Verknüpfung sogar in unserem Sprachgebrauch nieder. Wir machen ein „saures Gesicht", finden kleine Kinder „süß", können unangenehme Menschen „nicht riechen" und haben manchmal einfach „die Nase voll".

3.6.1 Geschmack – im engen Sinne

Funktion Der Geschmackssinn hat die Funktion, die Nahrung auf Qualität und Bekömmlichkeit zu überprüfen – er steuert die Nahrungsauswahl und -aufnahme zum Teil durch die Empfindung von Lust bzw. Unlust (Hedonie). Außerdem steuert der Geschmackssinn reflektorische Vorgänge im oberen Gastrointestinaltrakt (Speichelsekretion, kephalische Phase der Magensaftsekretion, Würgereflex).

MERKE

Der Geschmackssinn kontrolliert die Nahrungsaufnahme und reflektorische Vorgänge im oberen Gastrointestinaltrakt (Speichelsekretion, kephalische Phase der Magensaftsekretion, Würgereflex).

Oro-Fazial-Sinn Im strengen physiologischen Sinn ist Geschmack nur die Empfindung, die über die gustatorischen Sinneszellen weitergeleitet wird. Beim Essen oder Trinken werden aber außer dem Geschmacks- auch der Geruchs- und der Hautsinn im Mund- und Rachenbereich stimuliert. Man spricht deshalb auch vom „Oro-Fazial-Sinn". Der „Geschmackseindruck" von Speisen und Getränken wird sogar hauptsächlich durch den Geruchssinn vermittelt. Duftstoffmoleküle steigen aus der Mundhöhle retronasal durch die Choanen zur Riechschleimhaut auf und stimulieren dort Geruchszellen („choanales Riechen"). Auch die Empfindung „scharf" (Chilischoten) ist kein Geschmack im physiologischen Sinn, sondern wird durch eine direkte Wirkung von Capsaicin an freien Nervenendigungen des N. trigeminus (V. Hirnnerv) ausgelöst, der Gesicht, Mund und Nasenhöhle somatosensibel versorgt.

Geschmacksqualitäten Beim Menschen sind 5 Geschmacksqualitäten sicher belegt: süß, sauer, salzig, bitter, umami:

- Umami, süß: Der Begriff „umami" leitet sich vom japanischen Wort „umai" (Wohlgeschmack) ab. „Umami" wird vor allem durch die Aminosäure Glutaminsäure bzw. deren Natriumsalz, das Natriumglutamat, ausgelöst. Natriumglutamat wird oft fälschlicherweise als Geschmacksverstärker bezeichnet. Auch 5'-Ribonukleotide (GMP oder IMP) lösen diese Geschmacksqualität aus bzw. potenzieren die Wirkung von Natriumglutamat. Glutaminsäure ist ein Proteinbestandteil, und Nukleotide kommen konzentriert im zellkernreichen Muskelgewebe vor. Die Geschmacksempfindung „umami" zeigt also an, dass die Nahrung proteinreich ist. Kalorienreiche Nahrung wird durch die Geschmacksqualität „süß" (Kohlenhydrate, Zucker) charakterisiert. Die ernährungsphysiologisch wichtigen Geschmacksempfindungen „umami" und „süß" gehen mit Lustempfindung einher und stimulieren die Nahrungsaufnahme. Schon Neugeborene zeigen Reaktionsmuster, z. B. Lächeln und Saugverhalten, die diese Hedonie widerspiegeln („gustofaziale Reflexe").
- Bitter, sauer, salzig: „Bitter" und „sauer" sind Warnsignale. Viele Pflanzen bilden zu ihrer Verteidigung giftige Stoffe, die bitter schmecken, z. B. die Alkaloide Koffein, Nikotin oder Strychnin. Starker Bittergeschmack löst Würge- und Brechreflexe aus und schützt so vor Vergiftungen. „Sauer" warnt vor unreifen Früchten und verdorbenen Speisen („Vergärung"). Schließlich sind „sauer" und „salzig" Geschmacksqualitäten, die der Regulation unseres Wasser-, Mineral- und Säure-Basen-Haushalts dienen.

MERKE

Es gibt 5 Geschmacksqualitäten: süß, sauer, salzig, bitter und umami.

Empfindlichkeit Unsere Empfindlichkeit ist für die verschiedenen Geschmacksqualitäten sehr unterschiedlich. Man kann 2 Schwellenwerte unterscheiden:

- die unspezifische **Entdeckungsschwelle,** bei der zwar ein Stoff geschmeckt, aber noch nicht identifiziert werden kann („es schmeckt nach irgendetwas"),
- die **Erkennungsschwelle,** die in der Regel um den Faktor 2–5 höher liegt.

Für Bitterstoffe ist die Schwelle am niedrigsten (unspezifische Entdeckungsschwelle für Strychnin: 2 Mikromol, d. h. 0,7 mg/l). Die niedrige Schwelle ist physiologisch sinnvoll, da der Bittergeschmack eine Schutzfunktion erfüllt. Kochsalz und Saccharose werden dagegen erst bei einer Konzentration von mehr als 10 Millimol wahrgenommen (➤ Tab. 3.9).

3.6.2 Bau der Geschmacksorgane

Geschmacksknospen

Die Geschmackssinneszellen oder Geschmackszellen finden sich beim Menschen auf der Zunge und in der Schleimhaut von Wangen, Gaumen, Pharynx und Larynx. Der harte Gaumen und die Uvula sind vermutlich (weitgehend) frei von Geschmackszellen. Die Geschmackszellen sind in Gruppen von 15–100 Zellen in tönnchenförmigen „Geschmacksknospen" zusammengefasst. Diese sind 30–50 µm im Durchmesser und 30–100 µm hoch. Ein Erwachsener besitzt vermutlich einige tausend Geschmacksknospen.

Geschmackspapillen Gut untersucht ist die Verteilung der Geschmacksknospen in den Papillen der Zunge (➤ Abb. 3.88a). Man kann 3 Papillentypen unterscheiden, die Geschmacksknospen tragen:

- Die **Papillae vallatae** (Wallpapillen) sind mit 1–3 mm Durchmesser die größten Geschmackspapillen. Beim Menschen sind 7–15 dieser Papillen V-förmig auf der Zungenoberfläche, nahe dem Zungengrund, angeordnet. Jede Wallpapille ist von einem Graben umgeben, in dessen Wänden ca. 100–150 Geschmacksknospen zu finden sind. Auf dem Boden des Grabens befinden sich die Ausführungsgänge der Von-Ebner-Spüldrüsen.
- Die **Papillae foliatae** (Blätterpapillen, 15–30) sind Ausstülpungen am hinteren Seitenrand der Zunge. Sie tragen jeweils 50–100 Geschmacksknospen.
- Die **Papillae fungiformes** (Pilzpapillen, 150–400) besitzen jeweils nur 2–4 Geschmacksknospen. Sie liegen auf der Zungenoberfläche, vor allem in einem ca. 1,5 cm breiten Streifen entlang dem Zungenrand.

Der Rest des Zungenrückens ist mit Papillae filiformes bedeckt. Sie enthalten keine Geschmacksknospen, sondern haben nur taktile Funktion.

Bau der Geschmacksknospen Die Geschmacksknospen sind aus langgestreckten Zellen aufgebaut, die ähnlich den Schnitzen in einer Orange angeordnet sind (➤ Abb. 3.88b). Die meisten dieser Zellen sind **Geschmackszellen,** aber es gibt auch **Stützzellen** und, an der Basis der Geschmacksknospe, teilungsfähige **Basalzellen.** Geschmackszellen haben eine Lebensdauer von nur 7–10 Tagen. Dann werden sie durch eine Zelle, die aus der Teilung einer Basalzelle hervorgegangen ist, ersetzt. Durch diese Zellregeneration werden Geschmackszellen, die aufgrund ihrer exponierten Lage auf der Zungenoberfläche geschädigt wurden, gegen neue Zellen ausgetauscht. Am apikalen Pol der Geschmacksknospe entsteht unter der Epitheloberfläche eine Vertiefung, die **Geschmackspore** (Porus). Hier treten die im Speichel gelösten Geschmacksstoffe in Kontakt mit der Zellmembran. Jede Geschmackszelle sendet bis zu 50 feine, fingerförmige Fortsätze in den Porus, die sog. **Mikrovilli.** Sie sind ca. 1–2 µm lang und dienen vor allem der Oberflächenvergrößerung. Die Mikrovilli tragen die Rezeptormoleküle für die Geschmacksstoffe und sind der Ort der gustatorischen Signaltransduktion.

Tab. 3.9 Unspezifische Entdeckungsschwelle einzelner Geschmacksstoffe beim Menschen.

Geschmacksqualität	Substanz	Schwelle (mol/l)
süß	Saccharose Glucose Saccharin	0,01 0,08 0,000023
bitter	Chininsulfat Nikotin	0,000008 0,000016
salzig	NaCl $CaCl_2$	0,01 0,01
sauer	Salzsäure Zitronensäure	0,0009 0,0023

Geschmacksverteilung, Geschmackszellen

Geschmacksverteilung Die unterschiedlichen Geschmacksqualitäten sind, entgegen einer weit verbreiteten Meinung, nicht topographisch auf der Zungenoberfläche verteilt. Die oft beschriebene Topographie beruht auf einem Interpretationsfehler einer Arbeit aus dem Jahr 1901. In den stärker markierten Bereichen in ➤ Abb. 3.88c ist die Empfindlichkeit für eine bestimmte Geschmacksqualität lediglich (geringfügig) höher als auf der restlichen Zungenfläche. Einzig für bitter ist unsere Empfindlichkeit am Zungengrund wesentlich höher als in anderen Bereichen der Zunge.

MERKE

Im Prinzip kann jede Geschmacksqualität an jedem Ort der Zunge nachgewiesen werden, auch wenn dazu unterschiedliche Konzentrationen an Geschmacksstoffen nötig sind.

Geschmackszellen Die Geschmackszellen sind umgewandelte Epithelzellen und besitzen kein ableitendes Axon (sekundäre Sinneszellen), sondern werden durch zuführende (afferente) Nervenfasern vom Aδ- oder C-Typ versorgt. Zwischen den Geschmackszellen und den Nervenfasern bilden sich Synapsen aus. Die Nervenfasern können sich aufspalten und mehrere Geschmackszellen kontaktieren, andererseits können mehrere Nervenfasern an einer Geschmackszelle enden.

Hirnnerven An der Versorgung der Geschmackszellen mit afferenten Nervenfasern sind 3 Hirnnerven beteiligt:

- Das hintere Zungendrittel mit den Papillae vallatae und foliatae wird überwiegend von Fasern des IX. Hirnnervs, des N. glossopharyngeus, versorgt.
- Die vorderen zwei Drittel der Zunge mit den Papillae fungiformes werden von einem Ast des VII. Hirnnervs (N. facialis), der Chorda tympani, innerviert.
- Im Rachen und Kehlkopfbereich wird die Versorgung der Geschmackszellen vom X. Hirnnerv, dem N. vagus, übernommen.

MERKE

Geschmackszellen sind sekundäre Sinneszellen ohne Axon. Sie werden von afferenten Nervenfasern des Aδ- oder C-Typs versorgt. Man findet sie auf der Zunge in den Papillae vallatae und foliatae im hinteren Zungendrittel (N. glossopharyngeus), den Papillae fungiformes im vorderen Zungenbereich (N. facialis) und im Kehlkopf- und Rachenbereich (N. vagus).

3.6.3 Funktionsweise des Geschmacksorgans

Chemoelektrische Transduktion

Voraussetzungen Geschmackszellen setzen einen chemischen Reiz, z. B. Saccharose, in eine elektrische Antwort um, die letztendlich zur Erregung der afferenten Nervenfaser führt. Dazu müssen 3 Bedingungen erfüllt werden:

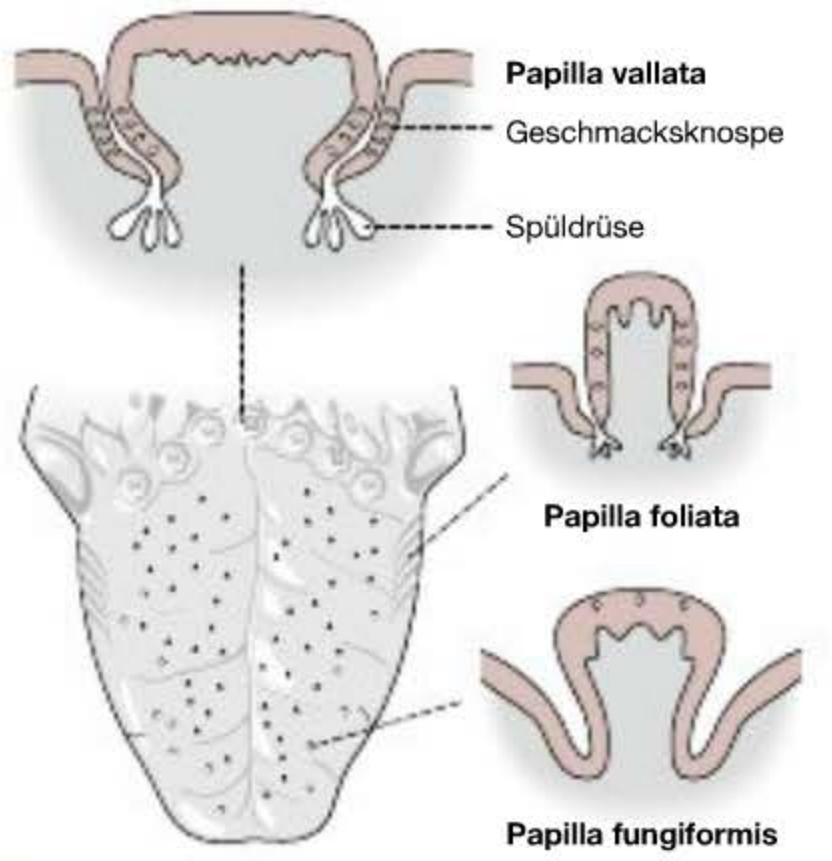
- Die Geschmackszelle braucht spezifische Rezeptormoleküle,
- in der Zelle muss sich ein Rezeptorpotenzial ausbilden (das Membranpotenzial der Zelle wird positiver, sie depolarisiert),
- an der Synapse muss der Transmitter freigesetzt werden, damit die afferente Faser erregt wird.

Die Depolarisation öffnet vermutlich spannungsaktivierte Calciumkanäle, durch die Ca^{2+} in die Zelle einströmt. Bei erhöhter intrazellulärer Ca^{2+}-Konzentration verschmelzen die transmitterhaltigen Vesikel mit der präsynaptischen Membran und setzen ihre Transmitter frei.

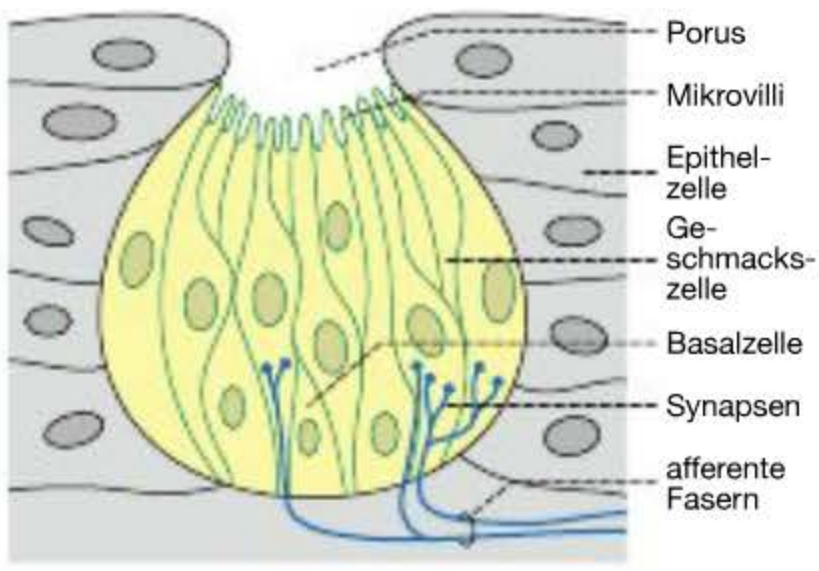
Salzig und sauer

Für diese Geschmacksqualitäten ist die Chemotransduktion relativ einfach. Die Rezeptormoleküle für die Ionen Na^+ (salzig) und H^+ (sauer) sind gleichzeitig Ionenkanäle, deren Aktivität das Rezeptorpotenzial bestimmt.

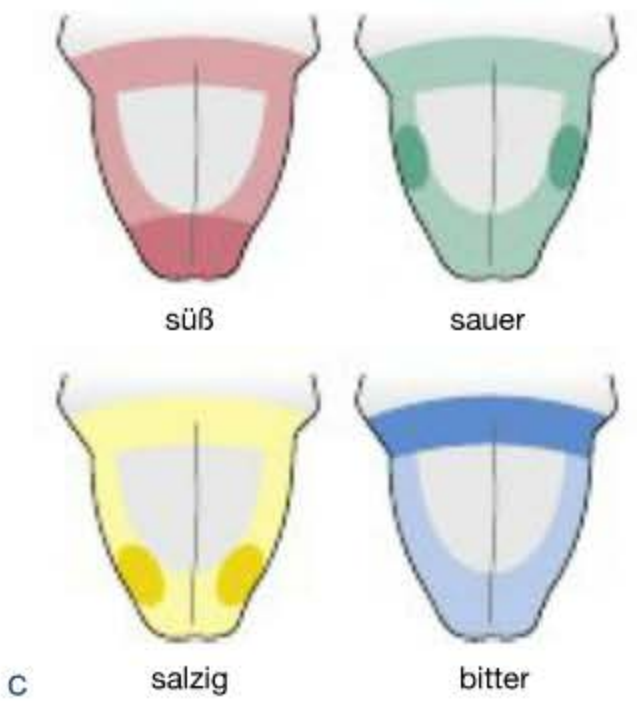
Salzig Kochsalz (NaCl) dissoziiert in Wasser in Kationen (Na^+) und Anionen (Cl^-). In der Plasmamembran der Geschmackszelle existiert ein Typ von Ionenkanal (epithelialer Natriumkanal, „ENaC"), der für Kationen (vor allem Na^+, aber auch K^+) permeabel ist (➢ Abb. 3.89a). Steigt die Na^+-Konzentration im Speichel an, strömen Na^+-Ionen durch die Kanäle in die Geschmackszelle ein. Die Zelle depolarisiert und erregt die afferente Nervenfaser. Kochsalz ist nicht die einzige Substanz, die die Geschmacksempfindung salzig auslöst. Ammoniumchlorid (NH_4Cl) schmeckt bei gleicher Konzentration salziger



a



b



c

Abb. 3.88 Geschmackspapillen, -knospen und -verteilung.
a Die 3 Typen von Geschmackspapillen und ihre Verteilung auf der Zunge.
b Aufbau und Innervation einer Geschmacksknospe. Am apikalen Pol der Geschmacksknospe bildet sich ein flüssigkeitsgefüllter Porus. Die Mikrovilli der Geschmackszellen ragen in den Porus hinein. Die Geschmackszellen werden von afferenten Nervenfasern innerviert.
c Die Geschmacksqualitäten sind nicht topographisch auf der Zungenoberfläche verteilt, sondern können an jedem Ort der Zunge nachgewiesen werden. Die markierten Gebiete sind lediglich Orte mit etwas erhöhter Empfindlichkeit.

als Kochsalz. Welche Mechanismen und Ionenkanäle für den Salzgeschmack anderer Ionensorten (außer Na^+) zuständig sind, ist noch nicht vollständig geklärt. Für die „Salzigkeit" gelten die folgenden Reihenfolgen:

- für Kationen: $NH_4^+ > K^+ > Ca^{2+} > Na^+ > Li^+ > Mg^{2+}$,
- für Anionen: $SO_4^{2-} > Cl^- > Br^- > I^- > HCO_3^- > NO_3^-$.

Viele Salze können auch Empfindungen anderer Geschmacksqualitäten auslösen. Kochsalz schmeckt in niedrigen Konzentrationen schwach süß. Magnesiumsulfat heißt treffend auch „Bittersalz". Diese Effekte können durch den oben beschriebenen Transduktionsmechanismus nicht erklärt werden. Möglicherweise beeinflussen die Ionen auch die Aktivität von Ionentransportsystemen (z. B. Pumpen und Carrier) in der Membran der Geschmackszellen und damit deren Membranpotenzial.

Sauer Alle Säuren setzen Protonen (H^+-Ionen oder Wasserstoffionen) frei, die den sauren Geschmack auslösen. Zwei Mechanismen für den Sauergeschmack wurden vorgeschlagen (➤ Abb. 3.89b):

- Protonen kontrollieren die Aktivität von Ionenkanälen, die für Kaliumionen permeabel sind. Diese Permeabilität bewirkt unter Ruhebedingungen, dass Kalium aus der Zelle ausströmt, wodurch das negative Membranpotenzial entsteht. Wenn Protonen die Kanäle blockieren, wird der Kaliumausstrom gestoppt, und die Zelle depolarisiert.
- Protonen aktivieren Kationenkanäle, es kommt zum Einstrom von Natriumionen und zur Depolarisation. Verschiedene Kanaltypen wurden für diesen Mechanismus vorgeschlagen, darunter säureempfindliche Kanäle („acid-sensitive ion channels", ASIC), Schrittmacherkanäle („hyperpolarization-activated and cyclic nucleotide-gated channels", HCN-Kanäle) und Kanäle aus einer Genfamilie, die an einer polyzystischen Nierenerkrankung beteiligt sind („polycystic-kidney-disease-like channels", PKD).

Welcher Mechanismus beim Menschen den Sauergeschmack vermittelt, ist noch nicht geklärt.

Süß, bitter, umami Lange Zeit gab es kein klares Bild für die Transduktion dieser Geschmacksqualitäten. Erst die konsequente Anwendung molekularbiologischer Techniken und Untersuchungen an gentechnisch veränderten Tieren (transgene Tiere) führte zu einem grundlegend neuen, relativ einfachen Bild der Signaltransduktion. Die Rezeptormoleküle für Zucker, Bitterstoffe und Aminosäuren gehören zur Klasse der G-Protein-gekoppelten Rezeptoren (➤ Abb. 3.89c). Zwei Genfamilien für Geschmacksrezeptoren wurden kloniert. Die Familie der T1-Rezeptoren umfasst 3 Gene (T1R1–R3), die T2-Rezeptor-Familie mehr als 20 Gene. Interessanterweise scheinen die Rezeptormoleküle nur als Dimere zu funktionieren.

Süß Das Dimer T1R2/T1R3 wird von allen süß schmeckenden Zuckern und von künstlichen Süßstoffen aktiviert. Beide Substanzen aktivieren vermutlich den gleichen Signalweg (s. u.).

036 Text: Frühere Hypothese der Süß-Signaltransduktion

Umami Das Dimer T1R1/T1R3 wird durch die Bindung fast aller Aminosäuren aktiviert. Die stärkste Antwort wird aber durch die Aminosäuren erzielt, die in vivo den Geschmackseindruck umami auslösen: Glutaminsäure und Asparaginsäure bzw. deren Na^+-Salze. Inosinmonophosphat (IMP) potenziert die Rezeptoraktivierung durch Glutaminsäure, ein weiteres Charakteristikum des Umami-Geschmacks.

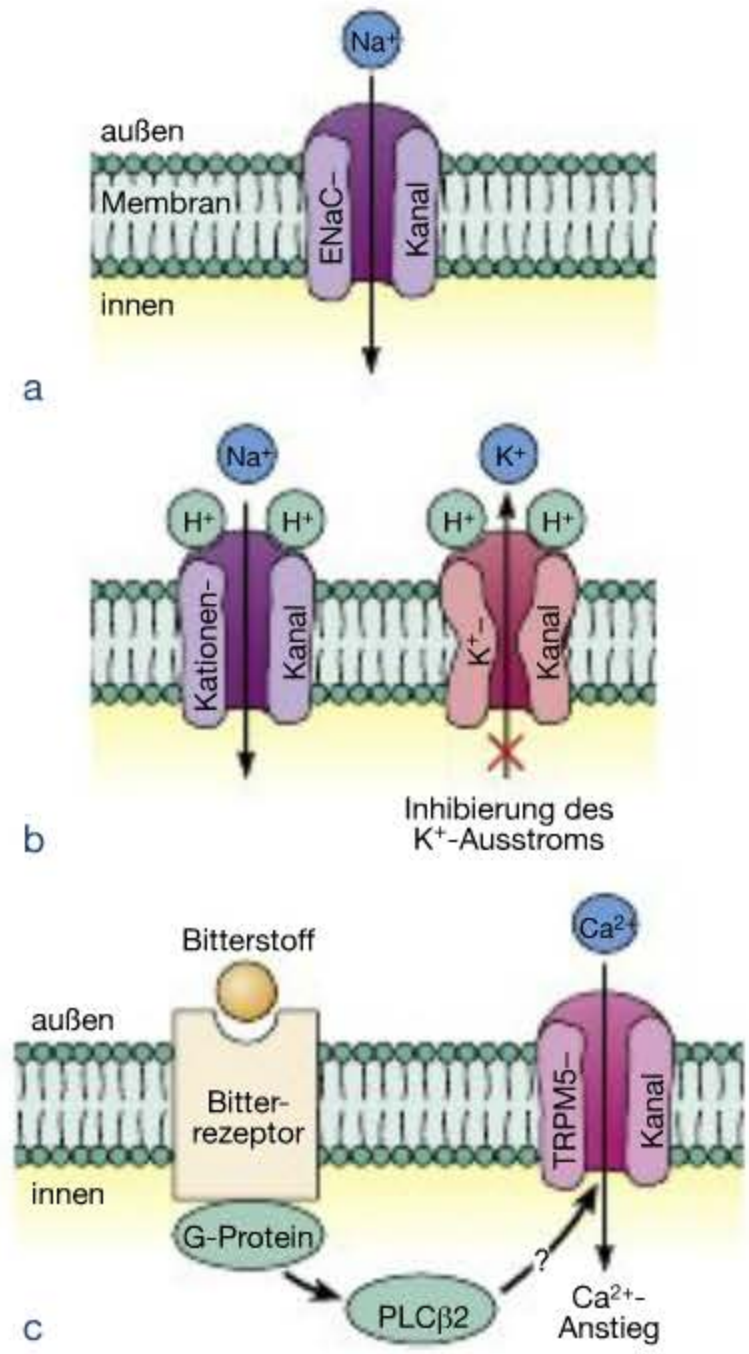


Abb. 3.89 Gustatorische Signaltransduktion.
a Salzig: Na^+-Ionen fließen durch ENaC-Kanäle in die Zelle.
b Sauer: Protonen (H^+) aktivieren Kationenkanäle oder inhibieren Kaliumkanäle.
c Bitter: Bitterstoffe aktivieren eine G-Protein-gekoppelte Enzymkaskade, an deren Ende TRPM5-Kanäle geöffnet werden, durch die Ca^{2+} in die Zelle einströmt. Für umami und süß werden andere Rezeptoren benötigt, die Enzymkaskade ist aber vermutlich gleich.

Bitter Die Rezeptormoleküle für Bitterstoffe werden von den T2-Rezeptoren gebildet. Die große Zahl von mehr als 20 Genen in der Familie der T2-Rezeptoren reflektiert die überlebenswichtige Schutzfunktion des Bittergeschmacks. Die vielen Rezeptortypen unterscheiden sich in ihren Bindungstaschen und ermöglichen es uns, eine große Vielfalt chemisch sehr unterschiedlich aufgebauter Bitterstoffe zu detektieren. Vermutlich exprimiert eine Geschmackszelle, die auf Bitterstoffe reagiert, mehrere, vielleicht sogar alle T2-Rezeptorgene.

Signaltransduktion Die Signaltransduktion scheint für die Geschmacksqualitäten süß, bitter und umami im Wesentlichen

gleich zu sein (eine gewisse Parallele zum olfaktorischen System, ➤ Kap. 3.7.3). Allerdings sind einige Details noch nicht verstanden. So ist unklar, welche G-Proteine von den Rezeptormolekülen aktiviert werden. In allen Geschmackszellen, die T1- oder T2-Rezeptoren exprimieren, findet man eine spezielle Isoform aus der Gruppe der Phospholipasen, die PLCβ2, und einen Ionenkanal aus der Familie der TRP-Kanäle, den TRPM5.

- Vermutlich aktiviert die Bindung des Geschmacksstoffes an das Rezeptormolekül ein G-Protein, das seinerseits die PLCβ2 aktiviert.
- Die PLCβ2 synthetisiert den intrazellulären Botenstoff IP_3, der Ca^{2+} aus intrazellulären Speichern freisetzt. Dieser Vorgang könnte die TRPM5-Kanäle aktivieren.
- Durch die geöffneten Kanäle strömt Ca^{2+} in die Zelle ein; die Zelle depolarisiert.

Sowohl PLCβ2 als auch TRPM5 sind absolut notwendig für die Signaltransduktion der Geschmacksqualitäten süß, bitter und umami. Transgene Mäuse, bei denen eines der beiden Proteine ausgeschaltet wurde („knock-out"), zeigen einen vollständigen Verlust dieser 3 Geschmacksempfindungen. Sauer und salzig jedoch, die ja andere Transduktionsmechanismen haben (s. o.), werden unverändert wahrgenommen. Die verschiedenen Mechanismen zur gustatorischen Signaltransduktion sind in ➤ Abb. 3.89 zusammengefasst.

038 Text: TRP-Gen

Codierung und Adaptation

Spezialisten oder Generalisten

Spezialisten Einiges spricht dafür, dass zumindest ein Teil der Geschmackszellen durch nur eine Geschmacksqualität aktiviert wird (Spezialisten). Geschmackszellen, die T2-Rezeptoren (bitter) besitzen, exprimieren anscheinend keine T1-Rezeptoren (süß bzw. umami).

Generalisten In elektrophysiologischen Ableitungen aus Geschmacksnerven findet man neben Spezialisten auch Fasern, die auf mehrere Geschmacksqualitäten reagieren (manchmal als Generalisten bezeichnet). Diese Fasern reagieren nicht alle gleich, sondern können unterschiedliche Aktivierungsprofile zeigen, z. B. stark auf sauer reagieren, aber weniger stark auf salzig und süß. Aus der Aktivität einer solchen Faser kann das Gehirn den Geschmacksstoff nicht ermitteln; es muss die Aktivität vieler Fasern vergleichen.

011 Text: Zellen mit breitem Reizspektrum

MERKE

Manche Geschmacksfasern reagieren nur auf eine Geschmacksqualität, andere zeigen ein breites Reizspektrum. Die Geschmacksqualität wird durch den Vergleich der Antworten vieler Fasern festgestellt (Across-the-Fibre-Pattern).

Adaptation

Wie unsere anderen Sinnessysteme adaptiert auch unser gustatorisches System bei kontinuierlicher Reizung. Die Geschmacksintensität nimmt ab, die Entdeckungsschwelle wird erhöht. Die Adaptation setzt, abhängig von der Konzentration des Geschmackstoffes, bereits nach wenigen Sekunden ein. Sie kann, besonders im Fall von Bitterstoffen, bis zu einigen Stunden andauern. Vermutlich erfolgt die Adaptation bereits in den Geschmackszellen (Adaptation im strengen Sinne), eventuell auch im ZNS (Habituation). Welche molekularen Mechanismen der Adaptation zugrunde liegen, ist noch nicht geklärt.

MERKE

Adaptation ist in den Geschmackszellen möglich (Adaptation im strengen Sinn), eventuell aber auch im ZNS (Habituation).

3.6.4 Zentrale Verschaltung und Regulation

Bahnenverlauf

Die Geschmacksnerven verlaufen zusammen im Tractus solitarius und enden im Nucleus tractus solitarii (gelegentlich auch Nucleus solitarius genannt) im Hirnstamm. Hier werden erstens zahlreiche vegetative Funktionen, die mit der Nahrungsaufnahme (Speichelfluss, Schlucken) oder dem Brechreiz (Husten, Würgen, gustofaziale Reflexe) verbunden sind, reflektorisch verschaltet. Zweitens werden die Geschmacksnerven konvergent auf die 2. Neurone der afferenten Bahn umgeschaltet (➤ Abb. 3.90). Deren Axone schließen sich dem Lemniscus medialis an und teilen sich weiter auf:

- Ein Teil der Fasern projiziert über die Brücke zum Hypothalamus und zur Amygdala im limbischen System und endet dort in gemeinsamen Projektionsarealen mit Eingängen aus dem olfaktorischen System. Diese Projektionen sind wahrscheinlich die Grundlage für die emotionale Komponente der Geschmackswahrnehmung. Ein anderer Teil der Fasern zieht zu den vegetativen Vaguskernen (Verdauungsreflexe).
- Fasern für die bewusste Geschmackswahrnehmung ziehen vom Nucleus tractus solitarii zum Nucleus ventrobasalis (gelegentlich auch Nucleus arcuatus oder Nucleus ventralis posterolateralis thalami genannt) des Thalamus. Von hier aus projizieren die Axone des 3. Neurons zur Großhirnrinde. Sie enden in den primären Geschmacksfeldern im unteren Gyrus postcentralis (nahe den somatosensorischen Feldern für die Mundhöhle), im Operculum und in der Insel. Sekundäre Geschmacksfelder finden sich im orbitofrontalen Kortex.

Geschmacksregulation

Physiologischer Zustand Geschmacksempfindungen, die hedonische Bewertung des Geschmacks und die Detektionsschwellen hängen vom physiologischen Zustand ab. So kann es

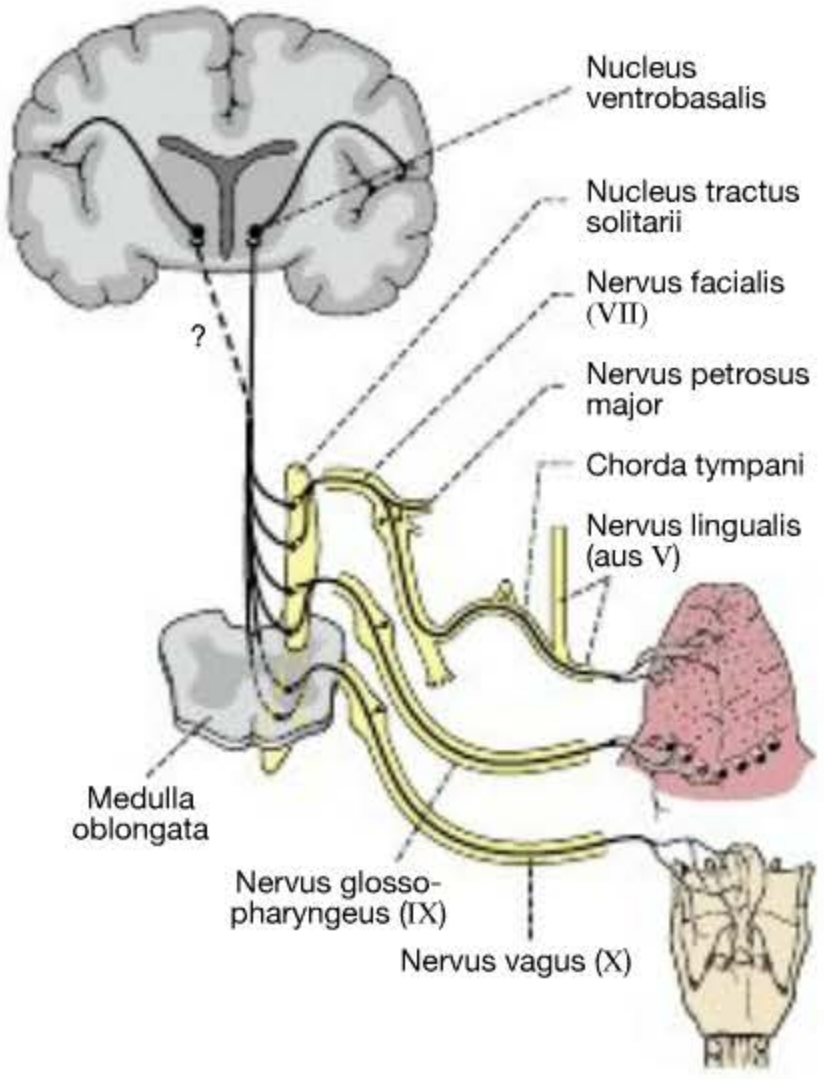


Abb. 3.90 Geschmacksbahnen des Menschen. Die Geschmacksnerven enden im Nucleus tractus solitarii. Die für den Geschmack relevanten Ganglien der 3 Hirnnerven sind rechts neben dem Nucleus tractus solitarii zu erkennen: von oben nach unten das Ganglion geniculi des N. facialis (N. VII), das Ganglion superius (petrosum) des N. glossopharyngeus (N. IX) und das Ganglion superius (nodosum) des N. vagus (N. X). Die ersten kortikalen Stationen, Gyrus postcentralis, Operculum und Insel werden über den Nucleus ventrobasalis im Thalamus erreicht.

z. B. nach konfektreichen Weihnachtstagen zur Aversion gegen Süßes und Lust auf Salziges und Saures kommen. Die Kontrolle der Geschmacksempfindung durch den physiologischen Zustand findet vermutlich im Wesentlichen im Gehirn statt. In Geschmacksfeldern des orbitofrontalen Kortex wurden z. B. Zellen gefunden, die nur bei Hunger auf Geschmacksreize reagieren.

Salzhunger Spezifischer „Salzhunger" wurde bereits vor 60 Jahren bei einem Patienten beschrieben, dessen Nebennierenrinde durch einen Tumor zerstört worden war (was zu erhöhter Salzausscheidung über die Niere und damit zu Salzmangel führte). Erhalten Ratten eine salzarme Diät, entwickeln auch sie einen regelrechten Salzhunger. Dabei sinkt ihre Detektionsschwelle für Salz ab. Es wird diskutiert, ob bei Salzmangel die Zahl der Natriumkanäle in den Geschmackszellen durch das Hormon Aldosteron hochreguliert wird (ähnlich wie in der Niere). Mehr Natriumkanäle würden den Natriumeinstrom und damit das Rezeptorpotenzial verstärken.

Lust auf Süßes Der Süßgeschmack könnte durch das Hormon Leptin reguliert werden. Leptin ist an der Kontrolle des Körpergewichts beteiligt. Es wird vor allem von Adipozyten gebildet. Bei Ratten soll es aber auch in den Speicheldrüsen synthetisiert werden. Rezeptoren für Leptin wurden auf einer Subpopulation von Geschmackszellen der Ratte gefunden. Leptin unterdrückt die Süßempfindung. Die Aufnahme kalorienreicher Nahrung könnte dadurch weniger attraktiv werden.

Klinik

Störungen im Geschmackssinn können im Prinzip auf allen Ebenen des gustatorischen Systems auftreten.

Hypogeusie

Verminderte Geschmackswahrnehmung (Hypogeusie) kann durch Schädigung der Geschmackszellen (Verbrennungen, toxische Einwirkung), der Geschmacksnerven oder auch durch ungenügende Speichelsekretion verursacht werden. Auch nach oraler Einnahme gewisser Medikamente, z. B. Penicillamin oder L-Dopa, wurde sie vorübergehend beobachtet. Im Alter geht die Geschmacksempfindung zurück; dabei scheint die Zahl der Geschmacksknospen abzunehmen.

Ageusie

Bei der totalen Ageusie ist die Empfindung für alle Geschmacksqualitäten, bei der partiellen Ageusie für eine oder mehrere Qualitäten verloren gegangen.

Dysgeusie

Unter Dysgeusie versteht man das Auftreten unangenehmer Geschmacksempfindungen ohne adäquaten Reiz (vermutlich durch unspezifische Reizung der Geschmacksnerven oder zentralnervöse Vorgänge).

Verminderte Bitterwahrnehmung

Für die Bitterwahrnehmung ist seit Langem ein autosomaler Erbgang bekannt, der zu „Schmeckern" oder „Nichtschmeckern" für eine bestimmte Bittersubstanz (Phenyl-Thio-Harnstoff) führt. Das Gen, das diesem Erbgang zugrunde liegt, codiert für einen der T2-Rezeptoren (Bitterrezeptoren). Die Schädigung des N. glossopharyngeus (nach Operationen, z. B. Tonsillektomie) kann zu weitgehendem Verlust des Bittergeschmacks führen, da der hintere Zungenbereich, den er innerviert, am empfindlichsten für Bitterstoffe ist.

Geschmacksstörung im vorderen Zungenbereich

Die Chorda tympani zieht an der Innenseite des Trommelfells durch das Mittelohr. Bei Ohrenentzündungen bzw. nach Ohrenoperationen kann es deshalb zu (vor allem einseitigen) Geschmacksstörungen im vorderen Zungenbereich kommen. Ähnliche Störungen können bei Fazialisparesen (z. B. durch Fazialiskompression) auftreten.

ZUSAMMENFASSUNG

Geschmack

Der Geschmackssinn kontrolliert die Nahrungsaufnahme und reflektorische Vorgänge im oberen Gastrointestinaltrakt (Speichelsekretion, kephale Phase der Magensaftsekretion, Würgereflexe). Es gibt 5 Geschmacksqualitäten: süß, sauer, salzig, bitter (wichtige Warn- und Schutzfunktion) und umami (Glutamat). „Scharf" wird über eine Reizung des N. trigeminus vermittelt.

Geschmackszellen

Geschmackszellen sind kurzlebig und werden ständig neu aus Basalzellen gebildet. Sie sind sekundäre Sinneszellen und werden von

afferenten Nervenfasern des Aδ- oder C-Typs über Synapsen versorgt. Geschmackszellen befinden sich in Geschmacksknospen in den Geschmackspapillen:

- Papillae vallatae und foliatae im hinteren Zungenbereich, N. glossopharyngeus,
- Papillae fungiformes im vorderen Zungenbereich, Chorda tympani des N. facialis.

Zusätzliche Geschmacksknospen finden sich im Kehlkopf- und Rachenbereich (N. vagus).

Transduktion

Die Mikrovilli der Geschmackszellen sind der Ort der gustatorischen Transduktion, an deren Ende die Geschmackszelle ein Rezeptorpotenzial ausbildet und die afferente Nervenfaser synaptisch erregt:

- salzig: Na^+-Ionen aus dem Speichel fließen durch ENaC-Kanäle in die Geschmackszellen,
- sauer: Protonen (H^+) binden entweder an Kationenkanäle und aktivieren dadurch einen Na^+-Einstrom oder an Kaliumkanäle und inhibieren den K^+-Ausstrom – beides führt zur Depolarisation der Zelle,
- Zucker (süß), Aminosäuren (umami) und Bitterstoffe (bitter) binden an spezifische G-Protein-gekoppelte Rezeptoren und aktivieren eine Enzymkaskade. An deren Ende werden TRPM5-Kanäle aktiviert, und es kommt zum Ca^{2+}-Einstrom und zur Depolarisation.

Geschmacksnerven, zentrale Verschaltung

Die Geschmacksnerven ziehen zum Nucleus tractus solitarii. Von dort projizieren sie über den Thalamus (Nucleus ventrobasalis = Nucleus arcuatus = Nucleus ventralis posterolateralis thalami) zum Gyrus postcentralis, zum Operculum, zur Insel und zum orbitofrontalen Kortex (bewusste Wahrnehmung) sowie zum Hypothalamus und zur Amygdala (emotionale Komponente).

Manche Geschmacksfasern reagieren nur auf eine Geschmacksqualität, andere zeigen ein breites Reizspektrum. Die Identifizierung der Geschmacksqualität erfolgt durch Vergleich der Antworten vieler Fasern (Across-the-Fibre-Pattern). Die Wahrnehmungsschwelle und die hedonische Bewertung von Geschmacksreizen sind abhängig vom physiologischen Zustand des Körpers. Es gibt periphere und zentrale Adaptationsmechanismen.

Fragen

1 Welche Geschmacksqualitäten gibt es, und für welche Geschmacksqualität haben wir die höchste Empfindlichkeit?
Denken Sie bei der Beantwortung daran, dass
- es 5 Geschmacksqualitäten gibt,
- eine davon eine besonders ausgeprägte Schutzfunktion hat und wir deshalb dafür am empfindlichsten sind.

2 Wodurch unterscheiden sich die Geschmacks- und Geruchszellen von den Sinneszellen anderer sensorischer Systeme?
Denken Sie bei der Beantwortung an Lebensdauer und Lebenszyklus der Zellen.

3 Benennen Sie 3 Typen von Geschmackspapillen, deren Lage auf der Zunge, und geben Sie an, durch welche Hirnnerven sie innerviert werden.

4 Geben Sie die Bahn für die bewusste Geschmackswahrnehmung mit all ihren Komponenten an.

5 Nennen Sie 2 wichtige Funktionen des Geschmackssinnes.

6 Warum kann es bei Mittelohrentzündungen zu Beeinträchtigungen des Geschmacks kommen?
Denken Sie bei der Beantwortung an den Verlauf der Chorda tympani, die den vorderen Zungenteil innerviert.

039 IMPP-Fragen

3.7 Olfaktorisches System

F. Müller, U. B. Kaupp

Kasuistik

Totalausfälle der chemischen Sinne sind selten. Besonders der Geschmackssinn ist relativ robust. Zwar klagen Patienten öfter über den Verlust des Geschmackssinnes, in vielen Fällen jedoch haben sie in Wirklichkeit einen Geruchsverlust (Hyposmie oder Anosmie). Er führt dazu, dass die nahrungstypischen Aromen, die im allgemeinen Sprachgebrauch als Geschmack bezeichnet werden, nicht mehr wahrgenommen werden. Ausfälle im Bereich des Geruchssinnes kommen eher vor, so wie bei Beate.

Sie klagt in der Sprechstunde ihres Hals-Nasen-Ohren-Arztes darüber, dass sie seit einigen Wochen kaum noch riechen kann. Die Nasenschleimhaut ist bei der Untersuchung mit dem Rhinoskop unauffällig. Eine Überprüfung des Geruchssinnes mit verschiedenen Geruchsproben ergibt: Beate kann normale Testsubstanzen wirklich kaum riechen. Lediglich stark stechend riechende Substanzen, wie Essigsäure, kann sie noch wahrnehmen. Dies ist jedoch keine olfaktorische Leistung, vielmehr führt die Essigsäure zu einer starken Reizung des N. trigeminus.

Bei der ausführlichen Anamnese fragt der Arzt auch nach kürzlich erlittenen Traumen, etwa bei Autounfällen. Hierbei kann es zum Abriss der Nervenfasern kommen, die aus dem Riechepithel zum Bulbus olfactorius ziehen, der sog. Fila olfactoria. Traumen können bei Beate ausgeschlossen werden; allerdings hatte sie einige Wochen vor dem Arztbesuch eine schwere Grippeerkrankung. Vermutlich hat die Grippe eine Grippeanosmie ausgelöst. Hyposmien oder Anosmien während Grippeerkrankungen sind zwar oft nur durch starke Anschwellung der Nasenschleimhaut und Verlegung der Atemwege bedingt. Gelegentlich werden aber die Geruchszellen durch die Viren geschädigt. Da Geruchszellen – neben den Geschmackszellen – die einzigen Sinneszelltypen sind, die während des gesamten Lebens kontinuierlich ersetzt werden, kann es nach einer Schädigung der Geruchszellen in glücklichen Fällen zur Regeneration des Geruchsvermögens kommen. In bis zu 70% aller Fälle ist diese Regeneration vollständig, d. h., das Geruchsvermögen wird vollständig wiederhergestellt (Restitutio ad integrum). Wie sich herausstellen sollte, gehört Beate zu diesen glücklichen Fällen. Es dauert allerdings mehrere Monate, bis ihr Geruchsvermögen zurückgekehrt war.

Zur Orientierung

Man schätzt, dass der (olfaktorisch trainierte) Mensch einige tausend Düfte unterscheiden kann. Natürliche Düfte sind meist Gemische aus verschiedenen Substanzen, von denen eine oder wenige als „Leitindikator" für die Identifizierung des Duftes dienen. Verglichen mit anderen Säugetieren scheint der Geruchssinn beim Menschen an Bedeutung verloren zu haben. Dennoch ist seine biologische Funktion auch bei uns wichtig; sie ist uns nur meist nicht bewusst.

3.7.1 Was ist Geruch?

Aufgaben des Geruchs

Der Geruchssinn informiert uns über große Entfernungen hinweg, signalisiert Nahrungsquellen (z. B. Früchte) ebenso wie Gefahr (ein Feuer riecht man, lange bevor man es sieht). Eine wesentliche Rolle spielt der Geruchssinn bei der Kontrolle der Nahrung und bei der Einleitung von Verdauungsreflexen (kephalische Verdauungsphase, Speichel-, Magensaft- und Pankreassekretion). Eine besondere biologische (und uns meist nicht bewusste) Funktion hat der Geruchssinn für den Zusammenhalt innerhalb der Familie. Mütter und ihre Kinder erkennen sich am Duft. Der Duft der Mutter wirkt beruhigend auf Neugeborene. Neugeborene finden die Brustwarzen über Duftstoffe, die dort durch Drüsen sezerniert werden. Der Geruchssinn hat eine stark ausgeprägte hedonische Komponente, die unsere Stimmungen und unser Wohlbefinden beeinflusst. Sie wirkt sich bis in den Therapiebereich aus (Aromatherapie).

Duftstoffe

Duftstoffe sind typischerweise kleine, leicht flüchtige Substanzen. Sie sind meist fettlöslich (und damit membrangängig), besitzen aber eine (wenn auch meist geringe) Wasserlöslichkeit. Die Geruchsschwellen sind für verschiedene Duftstoffe sehr unterschiedlich, wobei die Wahrnehmungsschwelle (auch „unspezifische **Entdeckungsschwelle**", Konzentration, ab der ein Duftstoff bemerkt wird) von der **Erkennungsschwelle** (ca. 10-fach höhere Konzentration, ab der ein Duftstoff identifiziert werden kann) unterschieden werden muss:

- Niedrige Wahrnehmungsschwellen (10^7 Moleküle/ml Luft) besitzt der Mensch für Schwefelwasserstoff (faule Eier) oder Skatol (Fäkalien). Man kann abschätzen, dass bei dieser Konzentration nur wenige Duftstoffmoleküle zu einer Sinneszelle gelangen.
- Geraniol (Rosenöl) wird dagegen erst bei 10^{14} Molekülen/ml Luft wahrgenommen.

Die Geruchsschwellen sind nicht konstant – bei Hunger sinken z. B. die Schwellen für viele Duftstoffe, und die hedonische Bewertung von Nahrungsdüften steigt.

MERKE

Duftstoffe sind kleine, leicht flüchtige Substanzen. Sie sind oft lipophil, besitzen aber auch eine (geringe) Wasserlöslichkeit.

3.7.2 Bau des Geruchsorgans

Nasenhöhle

Choanen, Conchae Die Nasenhöhle (Cavum nasi) ist mit Schleimhaut ausgekleidet (➤ Abb. 3.91a). Sie steht dorsal durch die paarig angelegten Choanen mit dem oberen Rachenraum (Nasopharynx) in Verbindung und wird durch die Nasenscheidewand (Septum nasi) in 2 Hohlräume unterteilt. Drei hakenförmig verlaufende Ausstülpungen der seitlichen Wand der Nasenhöhle, die Nasenmuscheln (Conchae nasales), gliedern die Nasenhöhle in 3 Nasengänge und dienen der Oberflächenvergrößerung.

Schleimhaut der Nase Die respiratorische Schleimhaut ist von der Riechschleimhaut zu unterscheiden:

- **Regio respiratoria:** Die beiden unteren Conchae sind mit respiratorischer Schleimhaut bedeckt. Dieses Flimmerepithel dient der Erwärmung, der Anfeuchtung und der Reinigung der Atemluft.
- **Regio olfactoria:** Auf der oberen Concha, auf der Nasenkuppel und auf den oberen Teilen des Septums findet man die Riechschleimhaut. Sie wird nur durch die dünne Siebbeinplatte (Lamina cribriformis) vom Gehirn getrennt.

Riechvermögen Der größte Anteil der Atemluft strömt durch den unteren Teil der Nasenhöhle. Deshalb erreichen beim normalen Atmen vermutlich weniger als 10% der eingeatmeten Duftstoffe die Riechschleimhaut. Dieser Anteil kann durch schnelle Atembewegungen deutlich erhöht werden („schnüffeln"). Der Mensch gilt als Mikrosmat. Sein Riechvermögen ist schwächer ausgeprägt als das vieler Tiere. Die Riechschleimhaut ist beim Menschen ca. 5 cm^2 groß und enthält 10–30 Millionen Geruchszellen. Ausgesprochene Makrosmaten sind Hunde. Ein Dackel hat z. B. eine ca. 75 cm^2 große Riechschleimhaut mit ca. 120 Millionen Geruchszellen.

Riechschleimhaut

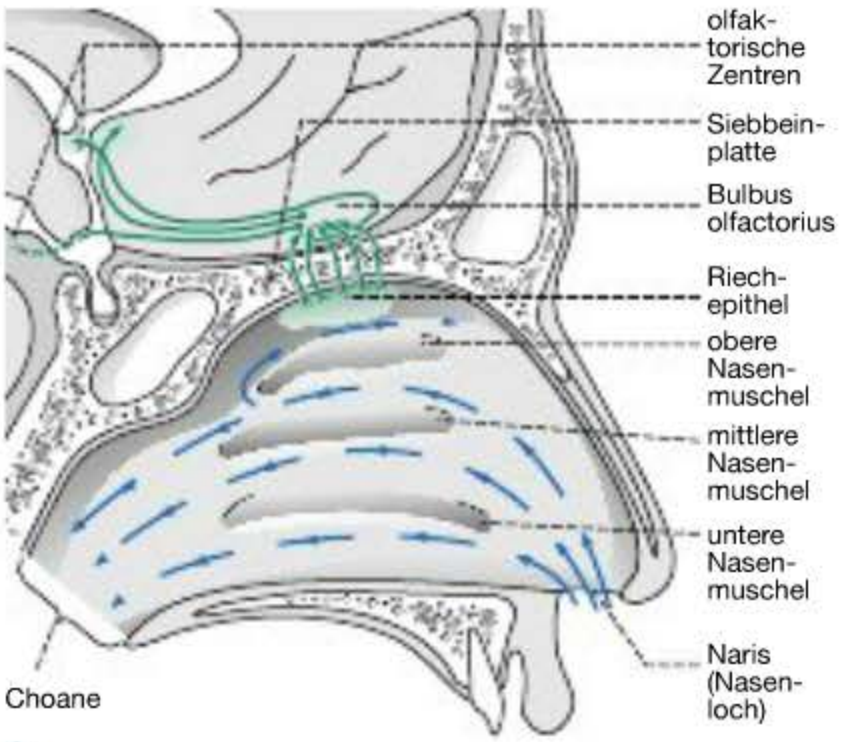
Die Riechschleimhaut ist ein Epithel, das von 3 unterschiedlichen Zelltypen gebildet wird (➤ Abb. 3.91b):

- Geruchszellen (olfaktorische sensorische Neuronen),
- Stützzellen,
- Basalzellen.

Basalzellen Die Basalzellen teilen sich während des gesamten Lebens und entwickeln sich zu reifen Geruchszellen. Diese besitzen eine Lebensdauer von nur einem bis wenigen Monaten. Sie werden durch ihre exponierte Stellung fortlaufend toxischen und infektiösen Agenzien ausgesetzt und müssen deshalb in kurzen Zeitabständen erneuert werden.

Geruchszellen Die Geruchszellen sind bipolar aufgebaute, primäre Sinneszellen, d. h., sie besitzen ein eigenes, ableitendes Axon. Am apikalen Pol bildet die Zelle einen einzelnen Dendri-

ten aus, der zur Oberfläche des Epithels zieht. An seinem Ende findet sich ein verdicktes Riechknöpfchen (auch Riechkölbchen oder Riechköpfchen), aus dem 5–20 Zilien herausragen. Diese Sinneshaare sind dünn, nur 30–60 µm lang und bilden auf der Oberfläche des Epithels eine verfilzte Schicht. Diese Schicht ist mit Riechschleim (Mucus) bedeckt, der von Zellen der Bowman-Drüsen produziert und sezerniert wird. Im Mucus gibt es Proteine, die Duftstoffe binden und vermutlich den Transport der Duftstoffe zu den olfaktorischen Zilien erleichtern. An ihren basalen Enden bilden die Geruchszellen dünne Axone aus, die gebündelt als N. olfactorius (I. Hirnnerv, Riechnerv) durch die Löcher der Siebbeinplatte direkt zum Gehirn ziehen.



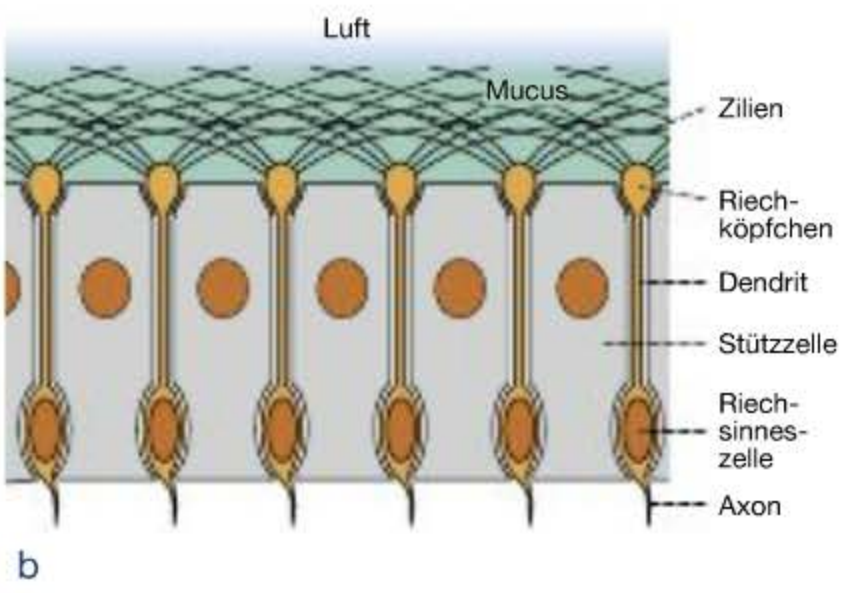


Abb. 3.91 Nasenhöhle und Riechschleimhaut.
a Längsschnitt durch die menschliche Nase mit Blick auf die Seitenwand der Nasenhöhle. Drei Conchae ragen aus der Seitenwand in die Höhle. Zwischen den angeschnittenen Stirn- (rechts) und Keilbeinhöhlen (links) liegt das Riechepithel und darüber die Siebbeinplatte und der Bulbus olfactorius. Von dort führt der Tractus olfactorius zu den primären olfaktorischen Zentren. Die kortikale Geruchsprojektion liegt oberhalb der Augenhöhle im Stirnhirn, praktisch unmittelbar über den Bulbi [3.27].
b Aufbau der Riechschleimhaut. Zur Vereinfachung wurde nur eine Zelllage des oft mehrschichtigen Epithels gezeichnet.

MERKE
Die Regio olfactoria des Menschen enthält Basalzellen, Stützzellen und 10–30 Millionen Geruchszellen, die ständig durch Basalzellen erneuert werden. Geruchszellen sind primäre bipolare Sinneszellen. Sie besitzen einen Dendriten mit Zilien und ein ableitendes Axon.

3.7.3 Funktionsweise des Geruchsorgans

Rezeptoren

Die chemoelektrische Transduktion findet in den Zilien statt. Die Duftstoffrezeptoren in der Zilienmembran gehören zur großen Genfamilie der G-Protein-gekoppelten Rezeptoren. Die Polypeptidkette des Rezeptors windet sich 7-mal schraubenförmig durch die Zellmembran und bildet dabei eine Bindetasche für die Duftstoffe. Im menschlichen Genom existieren ca. 1000 (!) Gene, die für Duftstoffrezeptoren codieren. Etwa 65% der Gene repräsentieren allerdings Pseudogene, die so verändert sind, dass kein funktionelles Rezeptorprotein exprimiert werden kann. Das Mausgenom besitzt ca. 1300 Gene für Duftstoffrezeptoren, von denen nur 20% Pseudogene darstellen. Mäuse verfügen deshalb über ca. 3-mal mehr funktionelle Rezeptortypen (ca. 1 000) als der Mensch. Der große Anteil von Pseudogenen im menschlichen Genom stützt die Vermutung, dass die Bedeutung des Geruchssinns im Laufe der Evolution des Menschen abgenommen hat. Jede Geruchszelle exprimiert nur einen der ca. 350 Rezeptortypen, d. h., von den 10–30 Millionen Geruchszellen exprimieren jeweils ca. 30 000 denselben Rezeptortyp. Diese Population von Geruchszellen ist für eine Gruppe von Duftstoffen, die in die Bindungstasche dieses Rezeptors passen, spezifisch.

MERKE
Duftstoffrezeptoren sind G-Protein-gekoppelte Rezeptoren. Von den ca. 1000 menschlichen Genen, die für Duftstoffrezeptoren codieren, sind nur ca. 350 Gene funktionell.

Signaltransduktion

Duftstoffe binden an Rezeptormoleküle und lösen eine Kette biochemischer Reaktionen in den Zilien aus („Enzymkaskade"), die das Duftstoffsignal zunächst verstärkt und dann in einen elektrischen Impuls umwandelt (➤ Abb. 3.92).

Enzymkaskade Der aktivierte Duftstoffrezeptor interagiert mit einem G-Protein. Das aktivierte G-Protein wiederum stimuliert eine Adenylatcyclase, die aus ATP den intrazellulären Botenstoff cAMP synthetisiert. cAMP bindet an die geschlossenen Ionenkanäle in der Zilienmembran (cAMP-gesteuerte Ionenkanäle = CNG-Kanäle) und öffnet sie.

Diese Kaskade läuft (vermutlich von wenigen Ausnahmen abgesehen) in allen Geruchszellen gleich ab, unabhängig davon, welcher Duftstoffrezeptor exprimiert ist. Wird eine der beteiligten Komponenten, etwa das G-Protein oder der CNG-Kanal, in einem transgenen Tier ausgeschaltet („knock-out"),

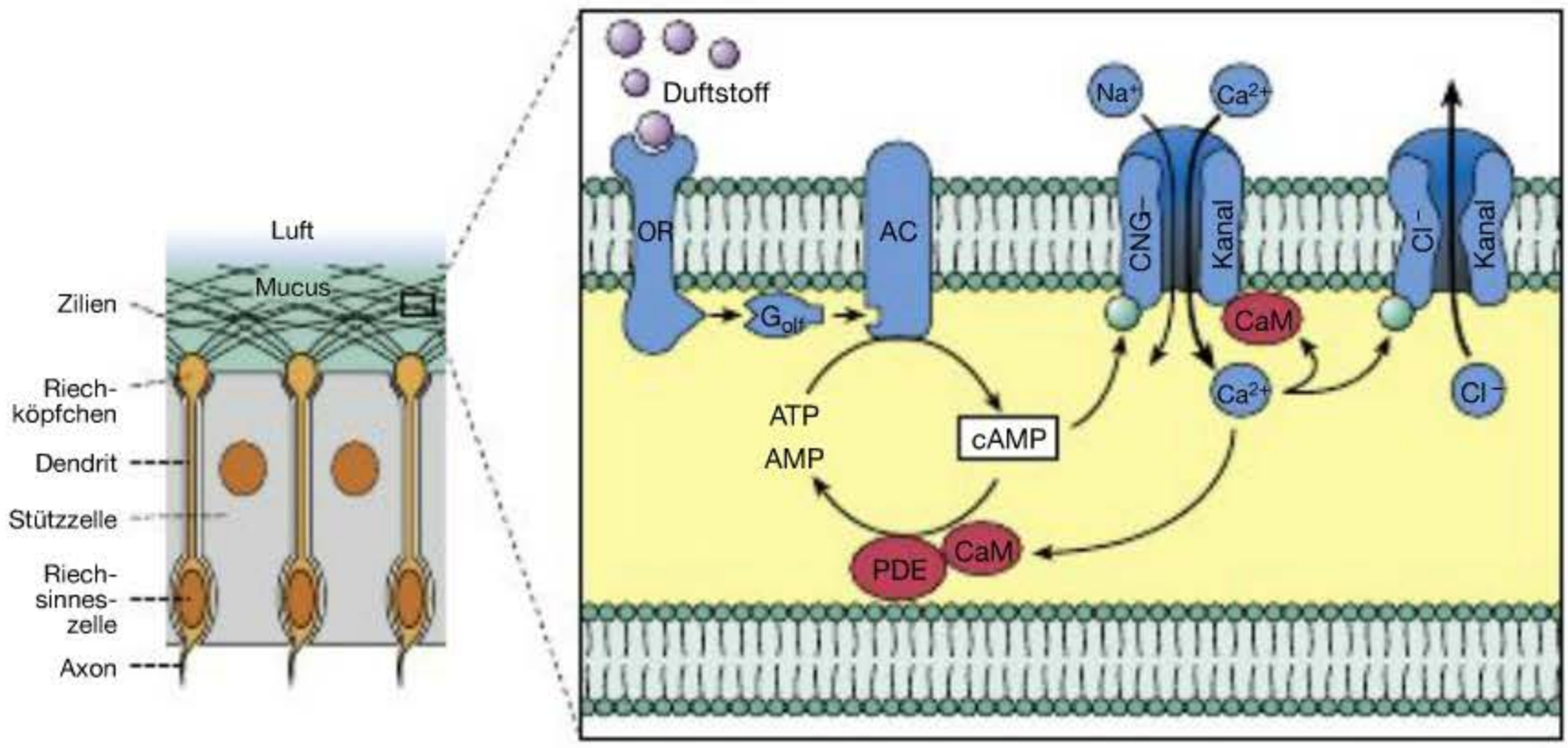


Abb. 3.92 Olfaktorische Signaltransduktion. Duftstoffe binden an einen Duftstoffrezeptor (OR) und aktivieren ihn. Der aktivierte Duftstoffrezeptor interagiert mit einem G-Protein (G_{olf}). Das aktivierte G_{olf} wiederum stimuliert eine Adenylatcyclase (AC), die aus ATP den intrazellulären Botenstoff cAMP synthetisiert. cAMP bindet an die geschlossenen Ionenkanäle in der Zilienmembran (cAMP-gesteuerte Ionenkanäle = CNG-Kanäle), öffnet sie und führt damit zu einem Na^+- und Ca^{2+}-Einstrom. Ca^{2+} aktiviert Cl^--Kanäle, was durch den Ausstrom von Cl^- die Depolarisation verstärkt. Ca^{2+} bildet aber auch mit Calmodulin (CaM) einen Komplex, der die cAMP-Empfindlichkeit der CNG-Kanäle vermindert und eine Phosphodiesterase (PDE) aktiviert, die cAMP zu AMP abbaut. Die Ca^{2+}-vermittelten Mechanismen (rot) führen also zum Abschalten der Kaskade und zur Adaptation.

verliert das Tier praktisch jedes Geruchsvermögen; es ist vollständig anosmisch.

Elektrischer Impuls Geruchszellen besitzen im Ruhezustand eine Membranspannung von ca. –65 mV. Wenn positiv geladene Ionen (Na^+- und Ca^{2+}-Ionen) aus dem Mucus durch die geöffneten CNG-Kanäle in die Zelle fließen, bildet sich ein Rezeptorpotenzial (Depolarisation). Nachdem eine bestimmte Schwelle der Membranspannung erreicht wurde, werden Aktionspotenziale ausgelöst. Die Aktionspotenziale werden über das Axon zum Bulbus olfactorius (Riechkolben) weitergeleitet.

Verstärkungsmechanismen Es gibt 2 Verstärker für die Signaltransduktion in den Geruchszellen:

- die Enzymkaskade selbst, da ein Duftstoffrezeptor mehrere G-Proteine aktiviert und die Adenylatcyclase viele cAMP-Moleküle synthetisiert,
- einströmende Ca^{2+}-Ionen aktivieren einen besonderen Typ von Cl^--Kanälen, durch die Cl^--Ionen vom Zellinneren in den Mucus fließen – dadurch wird das Zellinnere positiver, die Depolarisation also verstärkt.

MERKE

Die Bindung des Duftstoffes an den Rezeptor in der Zilienmembran aktiviert ein G-Protein und die Adenylatcyclase. Das cAMP aktiviert direkt CNG-Kanäle, durch die Na^+ und Ca^{2+} in die Zelle strömen. Die Zelle depolarisiert und feuert Aktionspotenziale.

Adaptation

Die durch den Duftstoffreiz erhöhte Ca^{2+}-Konzentration löst mehrere Rückkoppelungsreaktionen aus, die die elektrische Erregung beenden und die Adaptation einleiten:

- Das Ca^{2+} bindet an ein kleines Protein, Calmodulin (CaM). Der Ca^{2+}-CaM-Komplex interagiert mit den CNG-Kanälen und verringert deren cAMP-Empfindlichkeit; deshalb schließen die Kanäle wieder. Obwohl die Zelle also noch durch Duftstoffe stimuliert wird, nimmt das Rezeptorpotenzial der Zelle ab.
- Außerdem aktiviert der Ca^{2+}-CaM-Komplex eine Phosphodiesterase (PDE), die das cAMP zu AMP abbaut.

Durch diese und weitere Prozesse wird die Signalkette unterbrochen und die Zelle adaptiert – sie ist nicht mehr so leicht erregbar (die Wahrnehmungsschwelle steigt). Diese Adaptation ist im olfaktorischen System sehr effektiv, wie jeder aus eigener Erfahrung weiß. Adaptive Vorgänge finden auch auf der Ebene der zentralnervösen Verarbeitung olfaktorischer Reize statt (Habituation). Nach einiger Zeit kehrt die Zelle in den Ruhezustand zurück.

3.7.4 Architektur der zentralen Verschaltung

Bahnenverlauf

Verlauf zum Bulbus Jeweils einige hundert bis tausend Axone der Geruchszellen werden als Bündel zusammengefasst. Diese Fila olfactoria verlaufen im N. olfactorius durch die Sieb-

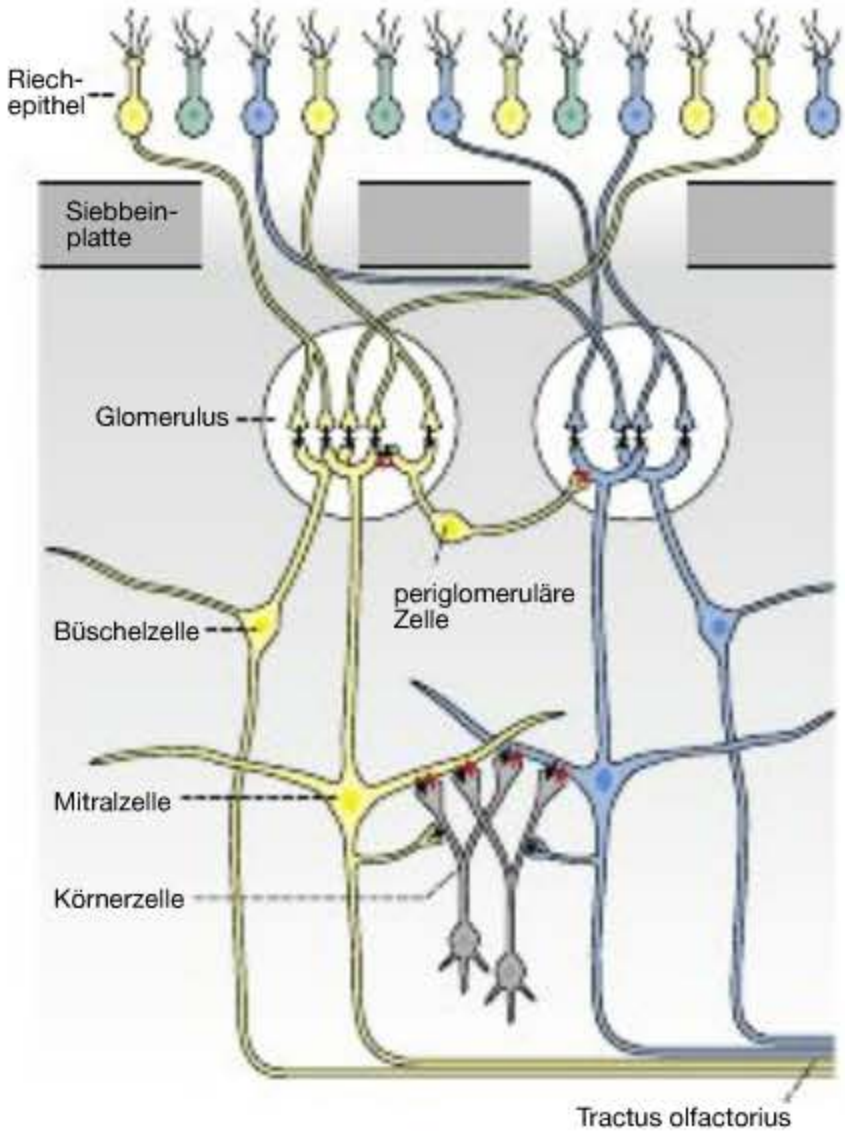


Abb. 3.93 Bulbus olfactorius (Schema): Bis zu 1000 Geruchszellen, die den gleichen Duftstoffrezeptortyp exprimieren, konvergieren in einem Glomerulus auf eine postsynaptische Mitralzelle. Die Axone der Mitralzellen und Büschelzellen bilden den Tractus olfactorius. Periglomeruläre Zellen und Körnerzellen bilden laterale inhibitorische Verschaltungen aus. Schwarze Pfeile symbolisieren erregenden, rote Pfeile hemmenden synaptischen Eingang. Nicht eingezeichnet sind efferente Nervenfasern aus anderen Bereichen des Gehirns, die vorwiegend an periglomerulären Zellen und Körnerzellen enden und die Aktivität im Bulbus modulieren [3.28].

beinplatte und enden in dem unmittelbar angrenzenden Bulbus olfactorius. Die Verschaltung im Bulbus ist gut untersucht (➤ Abb. 3.93; das Schema ist stark vereinfacht, in Wirklichkeit existieren von jedem Zelltyp mehrere, morphologisch [und vermutlich auch funktionell] unterschiedliche Subpopulationen). Die Axone der Geruchszellen bilden Synapsen mit den **Mitralzellen** und den **Büschel-** oder **Pinselzellen** (engl. „tufted cells"). Vermutlich werden mehr als 1 000 Geruchszellen konvergent auf eine Mitralzelle verschaltet. Der Dendritenbaum der Mitralzelle und die Endigungen der Geruchszellaxone bilden kugelförmige synaptische Bereiche mit 50–200 µm Durchmesser, die Glomeruli (gelegentlich auch als Glomerula bezeichnet).

Chemotope Projektion Es gibt ca. 30 000 Mitralzellen. Es gilt als sicher, dass alle Geruchszellen, die auf eine Mitralzelle konvergieren, den gleichen Duftstoffrezeptor exprimieren und damit die gleiche Spezifität aufweisen. Die Projektion vom Riechepithel zum Bulbus ist also chemotop. Interessant ist, dass die Geruchszellen die Duftstoffrezeptoren nicht nur in den Zilien exprimieren, sondern sie auch entlang dem Axon in den Bulbus transportieren. Auf eine noch nicht geklärte Weise scheint es zu Interaktionen der Duftstoffrezeptoren auf den Axonen zu kommen. Dadurch werden alle Axone, die den gleichen Duftstoffrezeptor tragen, gebündelt und auf den gleichen Glomerulus verschaltet. Wie die Axone diesen Glomerulus als das richtige Ziel identifizieren, ist allerdings noch unklar.

Weitere Verschaltung Die Mitralzellen und die Büschelzellen sind die Projektionsneurone des Bulbus. Ihre Axone verlassen den Bulbus als Tractus olfactorius und ziehen in 5 wesentliche Zielgebiete:

- Nucleus olfactorius anterior, der über die vordere Kommissur zum kontralateralen Bulbus projiziert,
- entorhinaler Kortex, von wo aus die Information zum Hippocampus weitergeleitet wird,
- piriformer Kortex, eine wesentliche Station zur Duftdiskriminierung,
- Kortexgebiete über der Amygdala und von dort zum Hypothalamus und zum Tegmentum (emotionale Komponente des Riechens),
- Tuberculum olfactorium, von wo aus die Information zum Nucleus medialis dorsalis des Thalamus weitergeleitet wird und von dort weiter zum orbitofrontalen Kortex.

Mechanismen der Duftstofferkennung

Inhibitorische Mechanismen Innerhalb des Bulbus gibt es ausgeprägte laterale Verschaltungen und inhibitorische Mechanismen. Ähnlich wie in anderen sensorischen Systemen dient die laterale Inhibition der **Kontrastverschärfung,** im olfaktorischen Bulbus also der besseren Trennung von Duftstoffsignalen. Rekurrente Hemmung führt zu transienter Aktivität und kann eine Rolle bei der Adaptation bzw. dem Einstellen der Wahrnehmungsschwelle und des Arbeitsbereichs von Neuronen spielen:

- Periglomeruläre Zellen sind äußerst heterogen, die meisten Zellen sind jedoch vermutlich inhibitorisch (sie enthalten den inhibitorischen Transmitter GABA).
- Körnerzellen bilden keine Axone aus, sondern sind lokal arbeitende Interneurone. Sie erhalten u.a. synaptischen Eingang von Kollateralen der Mitralzellaxone und bilden mit Mitral- und Büschelzellen dendrodendritische Verknüpfungen, die zu lateraler Inhibition und zu negativer Rückkoppelung führen (rekurrente Hemmung, vergleichbar der Renshaw-Hemmung bei den α-Motoneuronen).
- Fasern aus dem kontralateralen Bulbus oder aus kortikalen olfaktorischen Arealen können die Aktivität im Bulbus modulieren. Diese Fasern kontaktieren dazu die periglomerulären Zellen und Körnerzellen.

Codierung der Duftstoffe Jeder Rezeptortyp kann mehrere verschiedene Duftstoffe binden. Vermutlich zeigen die Duftstoffe, die an den gleichen Rezeptortyp binden, eine gemeinsame Struktur, z. B. eine alkoholische Gruppe. Da ein Duftstoff mehrere Strukturmerkmale besitzt, kann er andererseits an unterschiedliche Rezeptortypen binden. Die Identität des Duftstoffes wird also nicht durch die Aktivität einer einzelnen Ge-

ruchszelle, sondern durch die gleichzeitige Aktivität bestimmter Ensembles von Geruchszellen und damit bestimmter Ensembles von Glomeruli im Bulbus olfactorius codiert (Across-the-Fibre-Pattern). Durch die Verschaltung innerhalb des Bulbus kommt es dabei zu synchronisierter oszillatorischer Erregung der Mitral- und Büschelzellen in den beteiligten Glomeruli.

MERKE

Im Bulbus trägt laterale Inhibition durch periglomeruläre Zellen und Körnerzellen wesentlich zur Signalverarbeitung bei. Gerüche werden durch den Vergleich der Aktivität vieler Fasern (Across-the-Fibre-Pattern) identifiziert. Jeder Duftstoff löst im Bulbus ein charakteristisches oszillierendes Aktivitätsmuster aus.

In ➤ Tab. 3.10 sind die wesentlichen Charakteristika des olfaktorischen Systems im Vergleich zum gustatorischen System zusammengefasst.

3.7.5 Weitere „olfaktorische" Systeme

Nasal-trigeminales System

In der Nasenschleimhaut gibt es freie Nervenendigungen des N. trigeminus (V. Hirnnerv). Sie dienen der Nozizeption, reagieren aber auch – meist erst bei hohen Konzentrationen – auf verschiedene Duftstoffe. Trigeminusfasern reagieren vor allem auf stechende und beißende Gerüche, wie z. B. Chlor oder Ammoniak. Einige Duftstoffe, wie Eukalyptus-Öl reizen das trigeminale und das olfaktorische System bei ähnlichen Konzentrationen. Trigeminale Fasern haben aber eine längere Latenzzeit und adaptieren kaum. Die Mechanismen der Signaltransduktion sind unbekannt.

MERKE

Es gibt neben den reinen Duftstoffen, die nur durch den N. olfactorius vermittelt werden (z. B. Vanille, Zimt), und den Duftstoffen mit trigeminaler Komponente (z. B. Eukalyptus, Buttersäure) auch Duftstoffe, die Geschmacksempfindungen auslösen (z. B. Chloroform, Pyridin). Diese Substanzpalette kann differenzialdiagnostisch genutzt werden.

Jacobson-Organ und Pheromondetektion

Jacobson-Organ Das Jacobson-Organ oder Organum vomeronasale findet sich im unteren Teil der Nasenhöhle, nahe dem Septum. Seine Größe ist variabel und reicht von paarig angelegten, kaum sichtbaren Vertiefungen bis zu ca. 1 cm langen schlauchförmigen Einstülpungen. Auf dieser Variabilität beruhen vermutlich die starken Schwankungen im Prozentsatz der Erwachsenen, bei denen ein Jacobson-Organ entdeckt wurde (je nach Studie 6–80%). Bei Tieren projizieren die Axone aus dem Jacobson-Organ über den N. olfactorius in den Bulbus olfactorius accessorius. Ob diese Verbindung beim Menschen besteht, ist umstritten.

Pheromondetektion Bei Säugetieren wurde nachgewiesen, dass das Jacobson-Organ der Detektion von Pheromonen dient. Pheromone sind Kommunikationsdüfte, die meist nur innerhalb der eigenen Spezies wirken und eine unbewusste (und stereotype) Verhaltensänderung auslösen. Pheromone wirken z. B. als Sexuallockstoffe, zeigen Empfängnisbereitschaft an, lösen das Paarungsverhalten aus oder regulieren das Säugeverhalten. Ob es auch beim Menschen Pheromone gibt, ist immer noch umstritten (aber die Hoffnung, sie zu entdecken, ist eine wesentliche Motivation der Parfüm-Industrie). Es gibt z. B. Hinweise darauf, dass Frauen, die eine Zeit lang im gleichen Zimmer schlafen, ihren Zyklus synchronisieren.

Rezeptoren und Transduktion Aus dem Jacobson-Organ von Nagern wurden 2 große Klassen von Rezeptoren (insgesamt über 200) kloniert, die vermutlich als Duftstoff- oder Pheromonrezeptoren fungieren. Die Signalwandlung ist noch nicht im Detail geklärt, scheint aber anders zu verlaufen als die eigentliche olfaktorische Transduktion (vermutlich über G-Proteine, Phospholipasen und Ionenkanäle vom Typ TRPC2; s. a.

Tab. 3.10 Vergleich zwischen olfaktorischem und gustatorischem System.

Kriterium	Olfaktorisches System	Gustatorisches System
Sinneszellen	primäre Sinneszellen mit Zilien im Riechepithel des oberen Nasenraums (auch freie Endigungen des N. trigeminus)	sekundäre Sinneszellen mit Mikrovilli, in Geschmacksknospen, vorwiegend auf Papillen der Zunge
Hirnnerven	I (V)	VII, IX, X
erste zentralnervöse Umschaltung	Bulbus olfactorius	Nucleus tractus solitarii (Hirnstamm)
kortikale Repräsentation	piriformer Kortex, orbitofrontaler Kortex	Gyrus postcentralis, Insel, orbitofrontaler Kortex
Repertoire adäquater Reize	groß; einige tausend; vorwiegend organische und leicht flüchtige Stoffe	klein; nur fünf Grundqualitäten; organische oder anorganische, wasserlösliche, nicht flüchtige Stoffe
Empfindlichkeit	für einige Substanzen sehr hoch	für Bitterstoffe hoch, sonst relativ gering
biologische Funktion	Fern- und Nahsinn, Nahrungskontrolle, Verdauungsreflexe, Kommunikation zwischen Individuen, Fortpflanzung	Nahsinn, Nahrungskontrolle, Steuerung der Nahrungsaufnahme, Verdauungsreflexe

➤ Kap. 3.7.3). Wird der TRPC2-Kanal bei der Maus genetisch ausgeschaltet, zeigen Männchen ein abnormes Verhalten: Sie signalisieren auch Männchen gegenüber Paarungsverhalten und sind weniger aggressiv gegen männliche Konkurrenten. Beim Menschen sollen die meisten Rezeptorgene des Jacobson-Organs und das Gen für den TRPC2-Kanal Pseudogene sein, sodass die Bedeutung unseres Jacobson-Organs weiterhin unklar ist. Es muss aber darauf hingewiesen werden, dass die strikte Trennung in Riechepithel (nur für die „normalen" Duftstoffe) und Jacobson-Organ (nur für Pheromone) vermutlich nicht zutrifft. Es gibt Hinweise darauf, dass gewisse Pheromone auch im Riechepithel detektiert werden können.

Eigengeruch

Untersuchung an Mäusen Im Tierreich spielt der Körpergeruch eine wichtige Rolle. Mäuse etwa können andere Individuen am Geruch des Körpers oder des Urins erkennen. Dabei scheinen 2 Proteinklassen besonders wichtig:

- MUPs (engl. „major urinary proteins"),
- Proteine des Haupthistokompatibilitätskomplexes (MHC; im Menschen HLA-Antigene).

Dies wurde an Inzuchtstämmen von Labormäusen untersucht. Eine Maus kann riechen, ob es sich bei einem anderen Tier um ein Individuum des eigenen Inzuchtstammes handelt oder um ein Tier, dessen genetischer Hintergrund identisch ist, das sich aber in einem einzigen MUP- oder MHC-Protein unterscheidet. MHC-Moleküle sind membranständige Rezeptorproteine, die an der Interaktion zwischen Zellen des Immunsystems und an der Präsentation von Antigenfragmenten in der Immunantwort beteiligt sind. Sie können auch in löslicher Form im Serum und im Urin vorkommen, sind aber viel zu groß, um selbst als Duftstoff zu fungieren. Es gibt Hinweise darauf, dass die eigentlichen Duftstoffe kleine Moleküle aus dem Zellstoffwechsel sind, die in die Bindungstasche der MHC-Moleküle und der MUPs passen, die als Träger für diese Duftstoffe dienen. So könnten Unterschiede in der MHC-Ausstattung zu unterschiedlicher Zusammensetzung des körpereigenen Duftstoffcocktails im Urin, eventuell auch auf der Haut oder im Schweiß führen. Mäuse paaren sich bevorzugt mit Tieren, deren MHC-bedingter Geruch sich stark von ihrem eigenen unterscheidet. MHC-bedingte Gerüche könnten also eine natürliche Inzestschranke darstellen.

Übertragung auf den Menschen Einige Forscher glauben, dass dieses Prinzip auch beim Menschen noch funktioniert. Während der Ovulation sollen Frauen den Geruch von Männern, die sich in ihrem MHC stark von ihrem eigenen unterscheiden, besonders attraktiv finden. Solche Aussagen müssen mit größter Vorsicht interpretiert werden. Ein endgültiger Beweis dafür dürfte schwerfallen.

MERKE

Das nasal-trigeminale System detektiert vor allem stechende Gerüche. Das Jacobson-Organ (Organum vomeronasale) dient bei Tieren der Pheromondetektion. Ob es beim Menschen eine Rolle spielt, ist unklar. Der Eigengeruch des Körpers spielt eine wichtige biologische Funktion bei der Identifizierung anderer Individuen, möglicherweise auch bei der Fortpflanzung.

Klinik Störungen des Geruchssinnes, Anosmien

Hyposmie, Anosmie Eine allgemeine Reduktion des Geruchsvermögens (Hyposmie) oder ein genereller Verlust (Anosmie) kann z. B. folgende Ursachen haben:

- Schwellung der Nasenschleimhaut bei Schnupfen,
- Schädigung des Riechepithels (z. B. Virus-Grippe-Anosmie, Nasensprays),
- Abriss der Fila olfactoria oder Kontusionen des Bulbus olfactorius bei einem Schädel-Hirn-Trauma,
- neurologische und neurodegenerative Erkrankungen, z. B. multiple Sklerose, Morbus Alzheimer und vor allem Morbus Parkinson (bei Morbus Parkinson beruht die Hyposmie zum Teil darauf, dass die Patienten nicht mehr schnüffeln; Hyposmie kann bereits nachgewiesen werden, bevor andere neuronale Defekte auftreten, und kann deshalb ein wichtiger Indikator in der frühen Diagnose neurodegenerativer Erkrankungen sein),
- Atrophie des Riechepithels mit zunehmendem Alter (Presbyosmie).

Partielle Anosmie Weit verbreitet sind partielle Anosmien, d. h. „Geruchsblindheit" für bestimmte Substanzen oder Substanzklassen. So können z. B. 40% der Bevölkerung das Androstenon, die Hauptduftkomponente des Urins, nicht riechen. Vermutlich haben diese Menschen kein funktionelles Gen für den Duftstoffrezeptor, der das Androstenon bindet.

Hyperosmie Bei Frauen wurde eine Hyperosmie (gesteigerte Geruchsempfindung) während der Menstruation und im ersten Trimenon der Schwangerschaft beschrieben.

Kakosmie Kakosmien sind Geruchsempfindungen unangenehmer Art (z. B. Fäulnis- oder Fäkaliengeruch). Sie sind häufig bei Schizophrenie zu finden oder können als Aura einem epileptischen Anfall vorausgehen.

Anosmie und Ageusie Kombinationen von Anosmie und Ageusie (Geschmacksverlust) kommen z. B. nach kontusioneller Schädigung des Zwischenhirns in der Wand des III. Ventrikels oder auch bei Sarkoidose vor.

ZUSAMMENFASSUNG

Duftstoffe und Geruchszellen

Duftstoffe sind kleine, leicht flüchtige Substanzen. Sie sind oft lipophil, besitzen aber auch eine (geringe) Wasserlöslichkeit. Die Regio olfactoria des Menschen enthält Basalzellen, Stützzellen und 10–30 Millionen Geruchszellen. Diese sind kurzlebig und werden ständig durch Basalzellen erneuert. Geruchszellen sind primäre bipolare Sinneszellen. Sie besitzen einen Dendriten mit Zilien und ein ableitendes Axon.

➤ Kap. 3.7.3). Wird der TRPC2-Kanal bei der Maus genetisch ausgeschaltet, zeigen Männchen ein abnormes Verhalten: Sie signalisieren auch Männchen gegenüber Paarungsverhalten und sind weniger aggressiv gegen männliche Konkurrenten. Beim Menschen sollen die meisten Rezeptorgene des Jacobson-Organs und das Gen für den TRPC2-Kanal Pseudogene sein, sodass die Bedeutung unseres Jacobson-Organs weiterhin unklar ist. Es muss aber darauf hingewiesen werden, dass die strikte Trennung in Riechepithel (nur für die „normalen" Duftstoffe) und Jacobson-Organ (nur für Pheromone) vermutlich nicht zutrifft. Es gibt Hinweise darauf, dass gewisse Pheromone auch im Riechepithel detektiert werden können.

Eigengeruch

Untersuchung an Mäusen Im Tierreich spielt der Körpergeruch eine wichtige Rolle. Mäuse etwa können andere Individuen am Geruch des Körpers oder des Urins erkennen. Dabei scheinen 2 Proteinklassen besonders wichtig:

- MUPs (engl. „major urinary proteins"),
- Proteine des Haupthistokompatibilitätskomplexes (MHC; im Menschen HLA-Antigene).

Dies wurde an Inzuchtstämmen von Labormäusen untersucht. Eine Maus kann riechen, ob es sich bei einem anderen Tier um ein Individuum des eigenen Inzuchtstammes handelt oder um ein Tier, dessen genetischer Hintergrund identisch ist, das sich aber in einem einzigen MUP- oder MHC-Protein unterscheidet. MHC-Moleküle sind membranständige Rezeptorproteine, die an der Interaktion zwischen Zellen des Immunsystems und an der Präsentation von Antigenfragmenten in der Immunantwort beteiligt sind. Sie können auch in löslicher Form im Serum und im Urin vorkommen, sind aber viel zu groß, um selbst als Duftstoff zu fungieren. Es gibt Hinweise darauf, dass die eigentlichen Duftstoffe kleine Moleküle aus dem Zellstoffwechsel sind, die in die Bindungstasche der MHC-Moleküle und der MUPs passen, die als Träger für diese Duftstoffe dienen. So könnten Unterschiede in der MHC-Ausstattung zu unterschiedlicher Zusammensetzung des körpereigenen Duftstoffcocktails im Urin, eventuell auch auf der Haut oder im Schweiß führen. Mäuse paaren sich bevorzugt mit Tieren, deren MHC-bedingter Geruch sich stark von ihrem eigenen unterscheidet. MHC-bedingte Gerüche könnten also eine natürliche Inzestschranke darstellen.

Übertragung auf den Menschen Einige Forscher glauben, dass dieses Prinzip auch beim Menschen noch funktioniert. Während der Ovulation sollen Frauen den Geruch von Männern, die sich in ihrem MHC stark von ihrem eigenen unterscheiden, besonders attraktiv finden. Solche Aussagen müssen mit größter Vorsicht interpretiert werden. Ein endgültiger Beweis dafür dürfte schwerfallen.

MERKE

Das nasal-trigeminale System detektiert vor allem stechende Gerüche. Das Jacobson-Organ (Organum vomeronasale) dient bei Tieren der Pheromondetektion. Ob es beim Menschen eine Rolle spielt, ist unklar. Der Eigengeruch des Körpers spielt eine wichtige biologische Funktion bei der Identifizierung anderer Individuen, möglicherweise auch bei der Fortpflanzung.

Klinik Störungen des Geruchssinnes, Anosmien

Hyposmie, Anosmie Eine allgemeine Reduktion des Geruchsvermögens (Hyposmie) oder ein genereller Verlust (Anosmie) kann z. B. folgende Ursachen haben:

- Schwellung der Nasenschleimhaut bei Schnupfen,
- Schädigung des Riechepithels (z. B. Virus-Grippe-Anosmie, Nasensprays),
- Abriss der Fila olfactoria oder Kontusionen des Bulbus olfactorius bei einem Schädel-Hirn-Trauma,
- neurologische und neurodegenerative Erkrankungen, z. B. multiple Sklerose, Morbus Alzheimer und vor allem Morbus Parkinson (bei Morbus Parkinson beruht die Hyposmie zum Teil darauf, dass die Patienten nicht mehr schnüffeln; Hyposmie kann bereits nachgewiesen werden, bevor andere neuronale Defekte auftreten, und kann deshalb ein wichtiger Indikator in der frühen Diagnose neurodegenerativer Erkrankungen sein),
- Atrophie des Riechepithels mit zunehmendem Alter (Presbyosmie).

Partielle Anosmie Weit verbreitet sind partielle Anosmien, d. h. „Geruchsblindheit" für bestimmte Substanzen oder Substanzklassen. So können z. B. 40% der Bevölkerung das Androstenon, die Hauptduftkomponente des Urins, nicht riechen. Vermutlich haben diese Menschen kein funktionelles Gen für den Duftstoffrezeptor, der das Androstenon bindet.

Hyperosmie Bei Frauen wurde eine Hyperosmie (gesteigerte Geruchsempfindung) während der Menstruation und im ersten Trimenon der Schwangerschaft beschrieben.

Kakosmie Kakosmien sind Geruchsempfindungen unangenehmer Art (z. B. Fäulnis- oder Fäkaliengeruch). Sie sind häufig bei Schizophrenie zu finden oder können als Aura einem epileptischen Anfall vorausgehen.

Anosmie und Ageusie Kombinationen von Anosmie und Ageusie (Geschmacksverlust) kommen z. B. nach kontusioneller Schädigung des Zwischenhirns in der Wand des III. Ventrikels oder auch bei Sarkoidose vor.

ZUSAMMENFASSUNG

Duftstoffe und Geruchszellen

Duftstoffe sind kleine, leicht flüchtige Substanzen. Sie sind oft lipophil, besitzen aber auch eine (geringe) Wasserlöslichkeit. Die Regio olfactoria des Menschen enthält Basalzellen, Stützzellen und 10–30 Millionen Geruchszellen. Diese sind kurzlebig und werden ständig durch Basalzellen erneuert. Geruchszellen sind primäre bipolare Sinneszellen. Sie besitzen einen Dendriten mit Zilien und ein ableitendes Axon.

KAPITEL

4 Motorisches System

4.1 Knochen 166
4.1.1 Funktion und Bauprinzip 166
4.1.2 Osteoblasten und Osteozyten 167
4.1.3 Humorale Kontrolle der Knochenbildung 168
4.1.4 Stoff- und Signaltransport im Knochen 170
4.1.5 Osteoklasten 171
4.1.6 Anpassung an mechanische Belastungen 172

4.2 Muskulatur 174
4.2.1 Einteilung 174
4.2.2 Quergestreifte Muskulatur 174
4.2.3 Glatte Muskulatur 195

4.3 Motorik – Bewegung und Haltung 203
4.3.1 Zielmotorik 203
4.3.2 Sensorische Afferenz 205

4.4 Zerebraler Kortex 206
4.4.1 Primärer motorischer Kortex 206
4.4.2 Motorische Areale außerhalb des primären motorischen Kortex 210

4.5 Rückenmark 212
4.5.1 Reflexe als zielgerichtetes motorisches Verhalten 213
4.5.2 Reflexsystem der Muskelspindelafferenzen . . . 220
4.5.3 Neuronale Wege von Golgi-Sehnenorganen . . 227
4.5.4 Beugereflex 229
4.5.5 Reflexmuster nach Rückenmarkdurchtrennung: Verlust der supraspinalen Kontrolle 229
4.5.6 Spezifische Reflexantworten von Afferenzen der Gruppen II, III und IV 230

4.6 Kontrolle der Haltung 230
4.6.1 Begriffsdefinitionen 231
4.6.2 Aufbau posturaler Reaktionen 231
4.6.3 Organisation posturaler Programme 232

4.7 Basalganglien 234
4.7.1 Neuroanatomische Substrate 234
4.7.2 Transmittersysteme der Basalganglien 236
4.7.3 Steuerung des Thalamus durch Disinhibition . . 237
4.7.4 Pathophysiologie der Basalganglien 238

4.8 Zerebellum 242
4.8.1 Neuroanatomisches Substrat 242
4.8.2 Verarbeitung neuronaler Information im Zerebellum 244
4.8.3 Kompartimente des Kleinhirns 245
4.8.4 Zerebellum und motorisches Lernen 248

4.9 Ortsveränderung des Körpers im Raum – Lokomotion 249
4.9.1 Lokomotionsgenerator 249
4.9.2 Rückenmarkquerschnitt: Ist Lokomotion erlernbar? 251

Zur Orientierung

Das motorische System dient dem Körper zur Haltung (Aufrichtung gegen die Schwerkraft) und zur Bewegung (Ortsveränderung im Raum; z. B. Gehen, Greifen). An diesen komplexen Funktionen sind die Knochen, die Muskulatur und das Nervensystem beteiligt.

Als Ansatz der Muskeln muss der **Knochen** seine mechanische Belastbarkeit fortwährend durch An- und Abbau von Knochensubstanz (mineralisiertes Osteoid) an die angreifenden Kräfte anpassen. Diese Aufgabe und die hormonell kontrollierte, bedarfsabhängige Speicherung oder Mobilisierung von Calcium bedingen einen erheblichen Stoffwechsel der Knochenzellen.

Muskeln bestehen aus Zellen, die reich an kontraktilen Proteinen sind. Sie können unter Energieverbrauch bei hoher Kontraktionsgeschwindigkeit große Kräfte entwickeln, wenn sie in geeigneter Form „trainiert" worden sind.

Die Muskeln werden durch das **Nervensystem** aktiviert, das auch bei einfachen Bewegungsmustern verschiedene Muskeln und Muskelgruppen koordiniert. Koordination und Timing fein abgestufter Muskelkontraktionen müssen durch Üben erlernt werden, wir bewegen uns nur so gut, wie wir üben. Strukturen des Gehirns (wie der Neokortex, Basalganglien, Zerebellum) und das Rückenmark spielen bei der Motorik eine wesentliche Rolle.

4.1 Knochen

D. Bingmann

Kasuistik

„Oma kann nicht kommen", berichtet Timms Mutter ihrer Familie, als sie vom Telefon zurückkommt. „Sie hat wieder so starke Schmerzen." Das Rheuma der 70-jährigen Großmutter, Frau B., ist in den letzten 2 Jahren immer schlimmer geworden, und sie braucht jetzt ständig Medikamente. In letzter Zeit konnte sie sich kaum noch aus dem Haus bewegen. Als Timm und seine Mutter die Großmutter wenig später besuchen fahren, steht ein Krankenwagen vor der Tür. Die Nachbarn berichten, Frau B. sei gestürzt, wahrscheinlich sei ihr Bein gebrochen, und sie müsse ins Krankenhaus.

Im Röntgenbild ist eine Fraktur des rechten Schenkelhalses zu sehen. Daraufhin wird die Patientin sofort operiert und erhält eine künstliche Hüfte. Kurz vor ihrer Entlassung wird noch eine computertomographische Knochendensitometrie durchgeführt (quantitatives CT), die eine massive Reduktion der Knochendichte bei normalen Knochenkonturen ergibt. Wie schon bei der Einlieferung der Patientin zu vermuten war, hat sie eine schwere Osteoporose, die sicher durch Prednison, Östrogenmangel und Inaktivität entstanden ist. Nun muss die Therapie darauf ausgerichtet sein, dass dieser Knochenabbau gestoppt wird, um Spontanfrakturen der Wirbelsäule u. a. zu vermeiden.

Geprüft durch Prof. Dr. F. Löer, Direktor der Klinik für Orthopädie der Universitätskliniken Essen

Zur Orientierung

Knochen sind für die Formgebung des Körpers, den Schutz der inneren Organe sowie als Ansatz und Ursprung der Muskeln für die Fortbewegung des Körpers eine notwendige Voraussetzung. Sie werden von Osteoblasten, Osteozyten und Osteoklasten so auf- und umgebaut, dass sie sich ihren mechanischen Belastungen anpassen. Dazu ist ein komplexes Kommunikationssystem zwischen den Knochenzellen erforderlich. Sie werden darüber hinaus von Hormonen beeinflusst, die das Knochenwachstum kontrollieren und durch Änderungen der Einbau- und Freisetzungsrate von Calcium u.a. zur Konstanz des Calciumspiegels im Organismus beitragen.

4.1.1 Funktion und Bauprinzip

Aufgaben des Knochens

Bei Würmern sind Haltungskontrolle und Fortbewegung auch ohne Skelettsystem – nur mit innervierten Muskeln – möglich. Muskeln entfalten ihre volle Wirksamkeit jedoch erst mithilfe eines Skelettsystems, in das die Kontraktionskräfte durch Sehnen eingeleitet werden. Nach den Regeln für ein- und zweiarmige Hebel werden durch das Zusammenwirken von Muskeln, Sehnen, knöchernen „Hebeln" und Gelenken Kraftentfaltungen sowie Bewegungsausmaße und Geschwindigkeiten erreicht, die erheblich über denen isolierter Muskeln liegen können. Neben diesen Aufgaben hat das Skelettsystem formgebende und formstabilisierende Funktionen, die Voraussetzung für die Entwicklung massereicher Lebewesen sind. Schließlich schützt der Knochen verletzliche Organe in Schädel, Brustkorb und Becken.

Alle genannten Aufgaben können die Knochen nur erfüllen, wenn sie so stabil sind, dass sie die deformierenden Kräfte, die sich aus den Muskelkontraktionen, aber auch aus der Gravitation ergeben, auffangen können. Da diese Kräfte zu Dehnung, Stauchung, Biegung und Torsion führen können, muss der Knochen diesen Belastungsformen standhalten.

Knochenbau

Knochen haben einen hohen Volumenanteil an Hohlräumen und Knochenbälkchen (Trabekeln), deren Verlauf oft die Hauptbelastungsrichtungen widerspiegelt. Mit dieser Leichtbauweise, die u. a. den Energieverbrauch bei Beschleunigung knöcherner Strukturen klein hält, erreicht der Knochen eine hohe mechanische Stabilität. Dazu trägt auch die Zusammensetzung der extrazellulären Knochensubstanz bei, die verschiedenen Belastungsformen angepasst ist und deren Zusammensetzung an Verbundwerkstoffe (z. B. Stahlbeton) erinnert (➔ Abb. 4.1).

Zusammensetzung der extrazellulären Matrix

Calciumphosphate Zwei Drittel der extrazellulären Matrix (Interzellularsubstanz) bestehen aus Calciumhydroxylapatit ($Ca_5[PO_4]_3OH$) und anderen Calciumphosphaten. Diese Mineralien, die überwiegend als Kristalle vorliegen, verleihen dem Knochen eine hohe Kompressionsfestigkeit. Gleichzeitig sind sie das größte Calciumreservoir, aus dem der Organismus über längere Zeit ohne sofort erkennbaren Stabilitätsverlust Calciumionen mobilisieren kann. Dies geschieht unter der Kontrolle der „osteotropen" Hormone Parathormon und Calcitonin immer dann, wenn der Blutcalciumspiegel unter einen kritischen Wert abzusinken droht – z. B., wenn im Darm zu wenig Calcium resorbiert wird oder über die Niere zu viel Calcium verloren geht (s. a. ➔ Kap. 18.2.9).

Organische Substanzen Ein Drittel der Matrix besteht aus organischen Substanzen, die sich zu 90% aus Typ-I-Kollagen – dem der Knochen vor allem seine Zugfestigkeit verdankt – und zu 10% aus verschiedenen Proteinen zusammensetzen. Diese Proteine sind z. B.:

- Proteoglykane, die Calciumionen, Kollagen, Peptidhormone und andere Proteine binden können,
- knochenspezifische Proteine wie Osteocalcin, Osteonectin, Osteopontin, die zusammen mit der alkalischen Knochenphosphatase zu einer kontrollierten Mineralisierung des Knochens beitragen.

Induktorsubstanzen Die extrazelluläre Matrix enthält darüber hinaus Induktorsubstanzen (Zytokine, Knochenwachstumsfaktoren). Sie kontrollieren die Differenzierung und die Funktionen von Zellen im Knochen.

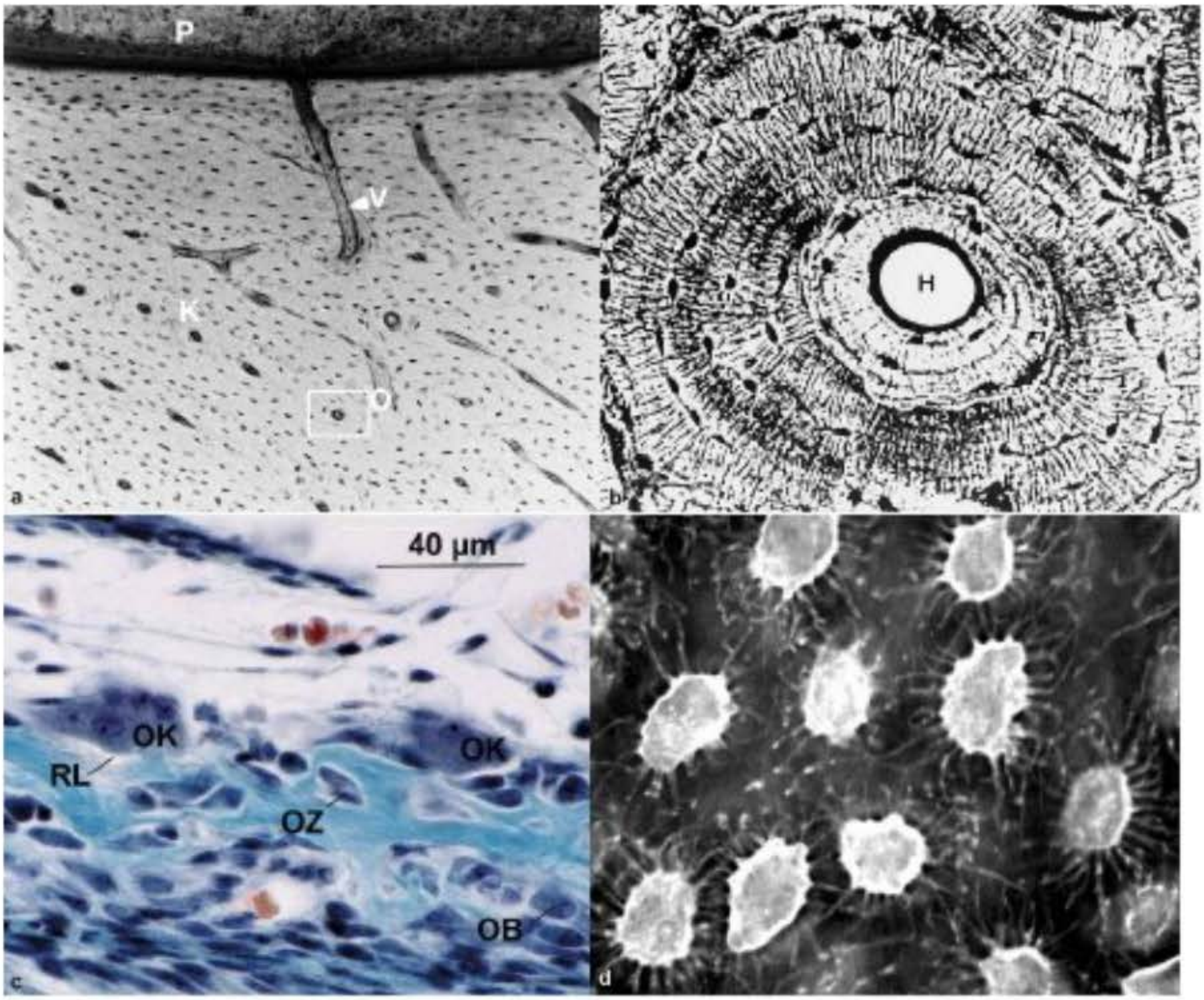


Abb. 4.1 Aufbau des Knochens.
a Aus dem zellreichen Periost (P) gelangen Blutgefäße über Volkmann-Kanäle (V) in das Knochengewebe (K) und speisen hier Gefäße, die in Havers-Kanälen in Längsrichtung des Knochens verlaufen, um Osteone (O) zu versorgen.
b Darstellung eines Osteons. Osteozyten gruppieren sich lamellenförmig um die Havers-Zentralkanäle (H). Die Fortsätze der Osteozyten finden sich in Canaliculi, die Lakunen miteinander verbinden.
c Knochenbälkchen mit vielkernigem Osteoklasten (OK) und Resorptionslakune (RL) sowie Osteoblasten (OB) und Osteozyten (OZ).
d Mit Calcein gefärbte Osteozyten und ihre Ausläufer, 20 µm unter der Oberfläche der Schädeldecke (konfokales Laser-Scanning-Mikroskop).
Die Präparate a–c wurden von Frau Prof. Dr. E. Winterhager, Institut für Anatomie Essen, zur Verfügung gestellt. Die Aufnahme d wurde mit einem konfokalen Laser-Scanning-Mikroskop durch Privatdozent Dr. Martin Wiemann, Institut für Physiologie Essen, erstellt.

MERKE
Extrazelluläre Matrix = zwei Drittel Calciumphosphate (Kompressionsfestigkeit), 1 Drittel organische Substanzen (Zugfestigkeit), zusätzlich Induktorsubstanzen (Zellenkontrolle).

4.1.2 Osteoblasten und Osteozyten

Osteoblasten sind sehr stoffwechselaktiv, enthalten viele Mitochondrien und ein ausgeprägtes raues endoplasmatisches Retikulum. Sie befinden sich zusammen mit ihren wenig differenzierten ruhenden Vorformen (Prä-Osteoblasten) vor allem in der Nähe von Blutgefäßen und bedecken die Oberflächen der von ihnen gebildeten, zunächst noch unverkalkten extrazellulären Matrix (Osteoid).

Matrixsynthese Die zahlreichen organischen Bestandteile des Osteoids werden in erster Linie von Osteoblasten gebildet. Osteoblasten synthetisieren und sezernieren unter erheblichem Verbrauch von Sauerstoff Typ-I-Kollagen – wofür sie Vitamin C benötigen – und viele weitere Matrixsubstanzen, die z. B. für die Mineralisierung oder für das Anheften von Osteoklasten wichtig sind.

040 Fall: Renale Osteopathie: sekundärer Hyperparathyreoidismus

Botenstoffe Schließlich bilden die Osteoblasten Botenstoffe, die die Vermehrung, Differenzierung und Funktion der Knochenzellen stimulieren. Zu diesen Botenstoffen gehören u. a.:

- Prostaglandine,
- Interleukine,
- Transforming Growth Factor (TGF) β,
- „bone morphogenetic proteins" (BMP),
- Somatomedine (Insulin-Like-Growth-Factors I und II).

Ein Teil dieser Botenstoffe wird in inaktiver Form in die Knochenmatrix eingebaut. Wenn der Knochen später einmal umgebaut wird (Remodeling) oder verletzt ist, werden diese Botenstoffe durch eiweißspaltende Enzyme aktiviert, die insbesondere aus Osteoklasten stammen.

Mineralisierung Pyrophosphatverbindungen hemmen zunächst das Wachstum von Hydroxylapatitkristallen in der sezernierten Matrix. Erst nachdem sie durch Enzyme (alkalische Phosphatase) inaktiviert sind, wird die Grundsubstanz nach etwa 2 Tagen mineralisiert. Hierbei lagern sich Apatitkristalle an das Typ-I-Kollagen und folgen so der Orientierung dieses knochentypischen Proteins. Mit der Mineralisierung der Matrixproteine werden 5–10% der Osteoblasten eingemauert und zu Osteozyten, während die übrigen Osteoblasten absterben.

Die Osteozyten haben im Vergleich zu den Osteoblasten weniger Mitochondrien und weniger endoplasmatisches Retikulum. Ihre Syntheseleistungen sind daher klein. Dennoch haben diese Zellen wichtige Aufgaben: Sie können Calcium aus der Knochenmatrix mobilisieren und zur Regelung der Calciumkonzentration im Organismus beitragen. Darüber verfügen sie über ausgedehnte Zellfortsätze, die dem Signal- und Stofftransport zwischen den Osteozyten dienen (➤ Abb. 4.1) und wahrscheinlich die hohe Dehnungsempfindlichkeit des Knochens bedingen.

MERKE

Die Osteoblasten bilden Matrixproteine und kontrollieren deren Mineralisierung. Osteozyten sind in der Matrix eingemauerte Zellen mit geringer Syntheseleistung, die aber über ihre langen Fortsätze ein Zellnetz für Stoff- und Signaltransporte bilden.

4.1.3 Humorale Kontrolle der Knochenbildung

Calciumregulation

Die Osteoblasten reifen unter der Einwirkung von **Parathormon** aus der Nebenschilddrüse und **Calcitriol** (1,25-Dihydroxycholecalciferol, Vitamin D_3), das vor allem in der Niere gebildet wird (➤ Kap. 18.2.9). Sie synthetisieren vermehrt Wachstumsfaktoren wie TGF-β, alkalische Knochenphosphatase (AP) und Osteocalcin. AP und Osteocalcin sind für den Mineralisierungsprozess im Knochen offensichtlich von großer Bedeutung. Sie gelangen aber auch in die Blutbahn und werden in der Klinik als Indikatoren für Veränderungen im Knochenstoffwechsel benutzt.

Klinik Vitamin-D-Mangel*

Rachitis, Osteomalazie Fehlt Calcitriol, so sind nicht nur die intestinale und renale Calcium- und Phosphatresorption, sondern auch die Syntheseleistung von Osteoblasten reduziert und damit die Knochenneubildung gestört. Daraus entwickelt sich:

- bei Kindern die Rachitis, die durch Knochenverformungen gekennzeichnet ist,
- bei Erwachsenen die Osteomalazie, bei der der Knochen bei normalem Volumen einen stark verminderten Anteil an mineralisierter Grundsubstanz besitzt.

Hyperparathyreoidismus In der Niere wird Vitamin D durch Hydroxylierung in das biologisch aktive Calcitriol umgewandelt. Calcitriol hemmt u. a. die Ausschüttung von Parathormon aus den Nebenschilddrüsen (das seinerseits die Calcitriolbildung in der Niere fördert). Fällt diese Hemmung z. B. bei chronisch Nierenkranken weg, wird mehr Parathormon ausgeschüttet, und es entwickelt sich oft ein Hyperparathyreoidismus. Bereits bei einer Halbierung der glomerulären Filtrationsrate (als Zeichen der verminderten Nierenfunktion) nimmt der Calcitriolspiegel ab, während der Parathormonspiegel (> 1 nmol/l) steigt. Dabei sinkt die Calciumresorption im Darm. Daraus ergeben sich Knochenveränderungen, die insbesondere bei Jugendlichen durch eine deutlich gesteigerte Aktivität der Osteoblasten und Osteoklasten gekennzeichnet sind. Störungen der Kalzifizierung eines oft irregulär aufgebauten Osteoids und vermehrte Knochenabbauzonen spiegeln einen gesteigerten Knochenumbau wider. Die Gabe von Calcitriol, das in der erkrankten Niere nicht mehr in ausreichendem Umfang gebildet werden kann, hemmt die Parathormonausschüttung und normalisiert die Knochenhistologie.

**Dieser Abschnitt wurde von C. Schulte, Medizinische Klinik der Universitätskliniken Essen, geprüft.*

Steroidhormone

Osteoblasten verfügen auch über Rezeptoren für **Glucocorticoide**. Die Bindung von Glucocorticoiden hemmt die Bildung von Kollagen und anderen Matrixproteinen sowie die Proliferation von Vorläuferzellen. **Progesteron** bindet vermutlich an dieselben Rezeptoren wie die Glucocorticoide, ohne jedoch deren Wirkung zu induzieren. Damit wäre die Bindung von Glucocorticoiden an ihre Rezeptoren vermindert oder aufgehoben. Progesteron stimuliert darüber hinaus zusammen mit **Östrogenen** die Knochenneubildung. Östrogenwirkungen beruhen auf verschiedenen Mechanismen. Ein Teil der anabolen Effekte geht auf eine vermehrte Bildung der Wachstumsfaktoren IGF, TGF und BMP durch die Osteoblasten zurück. Zusätzlich hemmen Östrogene den programmierten Zelltod (Apoptose) von Osteoblasten und den Knochenabbau durch Osteoklasten (➤ Kap. 4.1.3). Ein Teil der Wirkungen am Knochen wird auch von Tamoxifen ausgeübt, das bei der hormonellen Behandlung von Patientinnen mit Brustkrebs eingesetzt wird, weil es im

Tumorgewebe Östrogenwirkungen blockiert. Die gegensätzlichen Wirkungen von Tamoxifen im Knochen und im östrogensensitiven Tumorgewebe haben zur Entwicklung neuer Medikamente geführt, die im Knochen wie Östrogene wirken und den Knochenaufbau fördern, in anderen Geweben aber ohne Östrogenwirkung sind.

Andere Hormone

Schließlich stimulieren auch Wachstumshormone, die außerhalb des Knochens gebildet werden (somatotropes Hormon, Somatomedine = IGF), und Schilddrüsenhormone die Proliferation, Differenzierung und Syntheseleistungen von Knochenzellen (➔ Kap. 18.2).

Klinik

Osteoporose Erhöhte Glucocorticoidspiegel, wie sie beim Morbus Cushing, aber auch bei Steroidtherapie auftreten, hemmen die Osteoidbildung, stimulieren die Knochenresorption (s. u.) und vermindern so die Knochengewebsmasse. Die Form des Knochens bleibt dabei unverändert. Diese Störung mindert die mechanische Belastbarkeit erheblich. Sie wird als Osteoporose bezeichnet. Besonders häufig tritt Osteoporose bei älteren Frauen auf. Offensichtlich tragen der postmenopausale Abfall der Östrogenkonzentration und der Ausfall von Progesteron wesentlich zu diesem Krankheitsbild bei.

Second-Messenger-Kaskaden

Sekretionsvorgänge von Knochenzellen werden z. B. ausgelöst, indem:

- osteotrope Hormone wie Parathormon oder Botenstoffe an Membranrezeptoren binden,
- Dehnungsreize (unabhängig von der Verformungsrichtung) auf die Zelle einwirken.

Je nach Auslöser wird der jeweilige Sekretionsvorgang durch Second-Messenger-Kaskaden vermittelt, die durch Erhöhungen der intrazellulären Calciumkonzentration und/oder die Aktivierung von

- Phospholipasen,
- Adenylatcyclasen oder
- Proteinkinasen

eingeleitet werden (➔ Abb. 4.2). Aus dem bereits bestehenden Aktivitätsniveau und der damit verbleibenden Aktivierbarkeit der betroffenen Signalkaskaden ergeben sich differenzierte intrazelluläre Signalmuster, die Voraussetzungen für spezifische Zellantworten sind.

Phospholipasen, Adenylatcyclasen Calciumsignale sind Folge von Signalkaskaden, an deren Beginn entweder Phospholipasen (PLC, PLA) oder Adenylatcyclasen aktiviert wurden. So wird die PLC z. B. durch Dehnungsreize stimuliert und baut innerhalb von Sekunden Phosphatidylinositoldiphosphat zu Inositoltriphosphat (IP_3) ab, das wiederum Calcium aus intrazellulären Calciumspeichern (Calcisomen) freisetzt (➔ Kap. 18.2.1 und

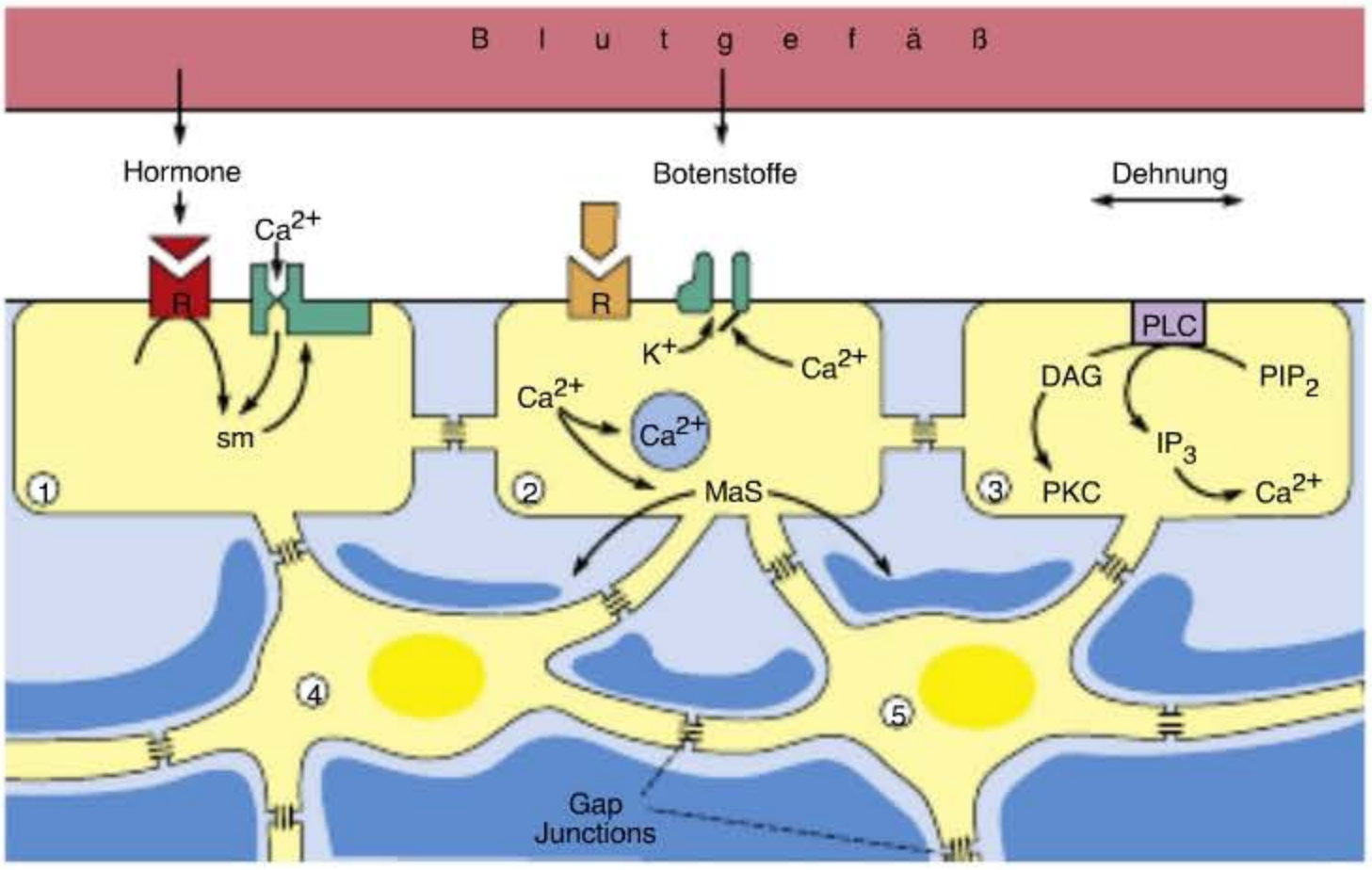


Abb. 4.2 Signalfluss zwischen Osteoblasten und Osteozyten. Die Osteozyten (Zellen 4–5) haben sich nach Mineralisierung (dunkelblau) der von Osteoblasten (Zellen 1–3) gebildeten Matrixsubstanz (MaS, hellblau) eingemauert. Bindung von Hormonen und lokalen Botenstoffen an Rezeptoren (R) führt zur Bildung von Second Messengern (sm). Diese kontrollieren die Syntheseleistung und die Leitfähigkeit von z. B. Calciumkanälen (Zelle 1) oder calciumabhängigen Kaliumkanälen (Zelle 2). Über Gap Junctions gelangen bioelektrische Signale (Ionenströme), Second Messenger und Metaboliten in die gekoppelten Zellen. Die Dehnung von Zelle 3 aktiviert die Phospholipase C (PLC), die Phosphatidylinositoldiphosphat (PIP_2) zu Inositoltriphosphat (IP_3) und Diacylglycerin (DAG) abbaut. IP_3 setzt aus intrazellulären Speichern Calcium frei und steigert damit die Ca^{2+}-Konzentration. DAG aktiviert die Proteinkinase C (PKC). Aktivierungen dieser und weiterer Kaskaden führen zur vermehrten Synthese von extrazellulärer Knochensubstanz. Damit wird der Knochen dort belastbarer, wo er besonders beansprucht wurde.

Lehrbücher der Biochemie). Calciumsignale können aber auch direkt über die Aktivierung von dehnungsempfindlichen Calciumkanälen in den Zellmembranen entstehen (➔ Abb. 4.2).

Proteinkinasen Parallel zu den Calciumsignalen werden u. a. Proteinkinasen (PKC, PKA) aktiviert, die durch Phosphorylierungen von Enzymen die Syntheseleistungen der Zellen beeinflussen.

Calciumkonzentration Steigt die intrazelluläre Calciumkonzentration kritisch an, werden calciumabhängige Kaliumkanäle geöffnet, die das Membranpotenzial in Richtung auf das Kaliumgleichgewichtspotenzial dieser Zellen (–70 bis –80 mV) verschieben. Solche wenige Millisekunden dauernden **Hyperpolarisationen** treten oft in Serien auf und spiegeln Oszillationen intrazellulärer Calciumkonzentrationen wider. Neben den Hyperpolarisationen können **Aktionspotenziale** auftreten. Sie entstehen vor allem durch transmembranöse Calciumströme, die ebenfalls signifikant die intrazelluläre Calciumkonzentration beeinflussen.

041 Fall: Schenkelhalsfraktur bei Osteoporose

4.1.4 Stoff- und Signaltransport im Knochen

Konvektiver Transport im Knochen

Knochendurchblutung Die Zellen des Knochens müssen zahlreiche Aufgaben erfüllen, die einen intensiven Stoffwechsel verlangen, z. B. die Synthese, Sekretion, Mineralisierung und Resorption von Stoffen. Sauerstoff, Substrate und Metaboliten sowie Hormone müssen daher in zum Teil beträchtlichem Umfang transportiert werden. Dazu muss der Knochen gut durchblutet sein – z. B. fließen durch Röhrenknochen etwa 4–12 ml Blut/(100 g × min), und das ca. 7 kg schwere menschliche Skelettsystem wird mit mehreren hundert Millilitern Blut pro Minute versorgt.

Verteilung der Durchblutung Der größte Teil der Durchblutung (80%) entfällt auf die zellreichen Periost- und Endostschichten, die die äußeren und inneren Knochenoberflächen bekleiden. Ein kleinerer Teil der Knochendurchblutung (20%) fließt über Gefäße, die in der Kompakta von Röhrenknochen quer zur Längsachse des Knochens in Volkmann- und in den längs orientierten Havers-Kanälen verlaufen (➔ Abb. 4.1). Sie versorgen die Osteoblasten und Osteozyten mit Sauerstoff und Substraten. Dass auch die wenigen eingemauerten, scheinbar ruhenden Osteozyten nur maximal 200 µm von den versorgenden Gefäßen entfernt sind, weist auf ihren nicht unwesentlichen Stoffwechsel und Energiebedarf hin.

Kontrolle der Knochendurchblutung Die Knochendurchblutung wird nerval, humoral und durch lokale Faktoren kontrolliert. So führt eine Stimulation adrenerger α-Rezeptoren zu einer Vasokonstriktion, die durch Acetylcholin und EDRF aufgehoben werden kann (➔ Kap. 8.3.3).

Sauerstoffverbrauch Trotz der hohen Durchblutungsrate des Knochens beträgt der venöse Sauerstoffpartialdruck ca. 40 mmHg, was dem durchschnittlichen venösen P_{O2} entspricht. Hieraus und aus der Durchblutung von z. B. 5 ml/(100 g × min) lässt sich ein O_2-Verbrauch des Knochens von ca. 0,2 ml/(100 g × min) errechnen. Ähnliche Werte wurden bei direkten Messungen des O_2-Verbrauchs im Knochengewebe gefunden. Wird die Atmungskette in den oberflächlich gelegenen zellreichen Zellschichten vergiftet, geht der O_2-Verbrauch um etwa 4 Fünftel zurück. Daraus ergibt sich, dass auch die eingemauerten Osteozyten stoffwechselaktive Zellen sind.

Klinik Frakturen

Blutungen Die starke Knochendurchblutung macht verständlich, dass man bei einer Fraktur verbluten kann. Bei einer Oberschenkelfraktur ist z. B. mit einem Blutverlust von bis zu 2 Litern zu rechnen.

Frakturbehandlung Nach Knochenfrakturen kann die Durchblutung innerhalb weniger Tage auf ein Mehrfaches des Ausgangswerts ansteigen, um den für die Heilung erforderlichen Stoffwechsel zu ermöglichen. Der behandelnde Arzt darf daher die Knochendurchblutung durch Schrauben u.Ä. nicht so weit einschränken, dass der Heilungsprozess gefährdet ist.

Stofftransport im Knochenzellverband

Zellkontakt Trotz ihrer Einmauerung (s. o.) behalten Osteozyten über Zellfortsätze und Gap Junctions Kontakt zu benachbarten Osteozyten und zu den aus Prä-Osteoblasten neu gebildeten Osteoblasten. Dadurch werden Zellen, die neben Kapillaren des Zentralkanals liegen, mit Zellen, die bis zu 200 µm vom Versorgungsgefäß entfernt sind, verbunden (➔ Abb. 4.2).

Transport über Gap Junctions Da in unmittelbarer Nähe der Knochenzellen die Mineralisierung der Knochenmatrix unterdrückt wird, befindet sich das zelluläre Netzwerk in einem System aus Lakunen, in denen Zellleiber liegen, und aus Kanälchen, in denen sich Zellfortsätze mit ihren Kontaktstellen zu den Nachbarzellen befinden. Die extrazellulären Wege in den Lakunen und den Kanälchen sind lang, eng und gewunden. Daher ist es unwahrscheinlich, dass Diffusion in diesem Raum für einen ausreichenden Stofftransport zu blutgefäßfernen Zellen sorgen kann. Als Alternative bietet sich ein intra- und interzellulärer Stofftransport über die Gap Junctions der Knochenzellen an.

Signalleitung

Über Gap Junctions werden auch bioelektrische und Second-Messenger-Signale geleitet (s. o.; ➔ Abb. 4.2). Solche Signale entstehen vor allem in Zellen, die in unmittelbarer Nähe von Blutgefäßen oder Nervenendigungen liegen, nach Bindung von Hormonen und Neurotransmittern sowie nach mechanischer Reizung.

Bioelektrische und Second-Messenger-Signale scheinen funktionell eng miteinander verknüpft zu sein. Es entstehen reizspezifische Signalmuster, die im zellulären Netzwerk des Knochens auch nach lokaler Stimulation zu Reaktionen des gesamten Knochens führen.

4.1.5 Osteoklasten

MERKE

Osteoklasten bauen Knochengewebe ab.

Mit der Knochenresorption erfüllen die Osteoklasten eine wichtige Funktion für den dauernden Knochenumbau (➤ Abb. 4.1 und ➤ Abb. 4.3). Darüber hinaus ist die Resorption von Knochen von vitaler Bedeutung, um eine adäquate Calciumkonzentration im extrazellulären Raum des Organismus einzustellen.

Osteoklasten

Morphologie Osteoklasten stammen von Monozytenvorläuferzellen ab. Sie sind leicht an Resorptionslakunen **(Howship-Lakunen)** zu erkennen, die sie an der Knochenoberfläche geschaffen haben (➤ Abb. 4.1c). Die Zellen sind in der Regel auffallend groß, vielkernig und reich an Mitochondrien – was auf ihren großen Energiebedarf hinweist – und enthalten außerdem viele Vakuolen und Lysosomen.

Ruffled Border, Klebezone Auf der dem Knochen zugewandten Resorptionsseite ist die Zellmembran der aktiven Osteoklasten aufgefaltet (Ruffled Border), wodurch die sezernierende und resorbierende Oberfläche erheblich vergrößert wird. Der Resorptionsbereich wird gegenüber dem übrigen Extrazellulärraum durch einen ringförmigen Zellmembranabschnitt abgedichtet **(Klebezone)**. In diesem Bereich geht der Osteoklast über Membranrezeptoren (Integrine) besonders enge Bindungen mit spezifischen Aminosäuresequenzen (-Arg-Gly-Asp-) von Matrixproteinen (Osteopontin, Fibronectin) ein, die durch Osteoblasten gebildet wurden. Diese Interaktion scheint ein wichtiges Signal für die Ausbildung der Klebezonen und der Ruffled-Border-Zonen zu sein.

Knochenabbau

Saures Milieu Für den Knochenabbau müssen die Mineralkristalle zunächst im sauren Milieu (< pH 4) aufgelöst werden (➤ Abb. 4.3). Die hierzu benötigten **H^+-Ionen** werden durch die Dissoziation von Kohlensäure gewonnen. Bei diesem Prozess spielt Carboanhydratase eine wichtige Rolle. Die entstandenen Protonen werden durch aktive Pumpen der gefalteten Membran in die Resorptionslakune transportiert. Die gebildeten Bicarbonationen verlassen die gegenüberliegende Membran im Austausch gegen Chloridionen und werden vom Blutstrom abtransportiert.

Lysosomale Enzyme Osteoklasten synthetisieren auch lysosomale Enzyme. Zu ihnen zählen Phosphatasen (z. B. eine für Osteoklasten typische tartratresistente saure Phosphatase) und Proteasen (Kathepsine), die durch Exozytose in die Resorptionslakune gelangen. Nach Auflösung der Mineralphase werden

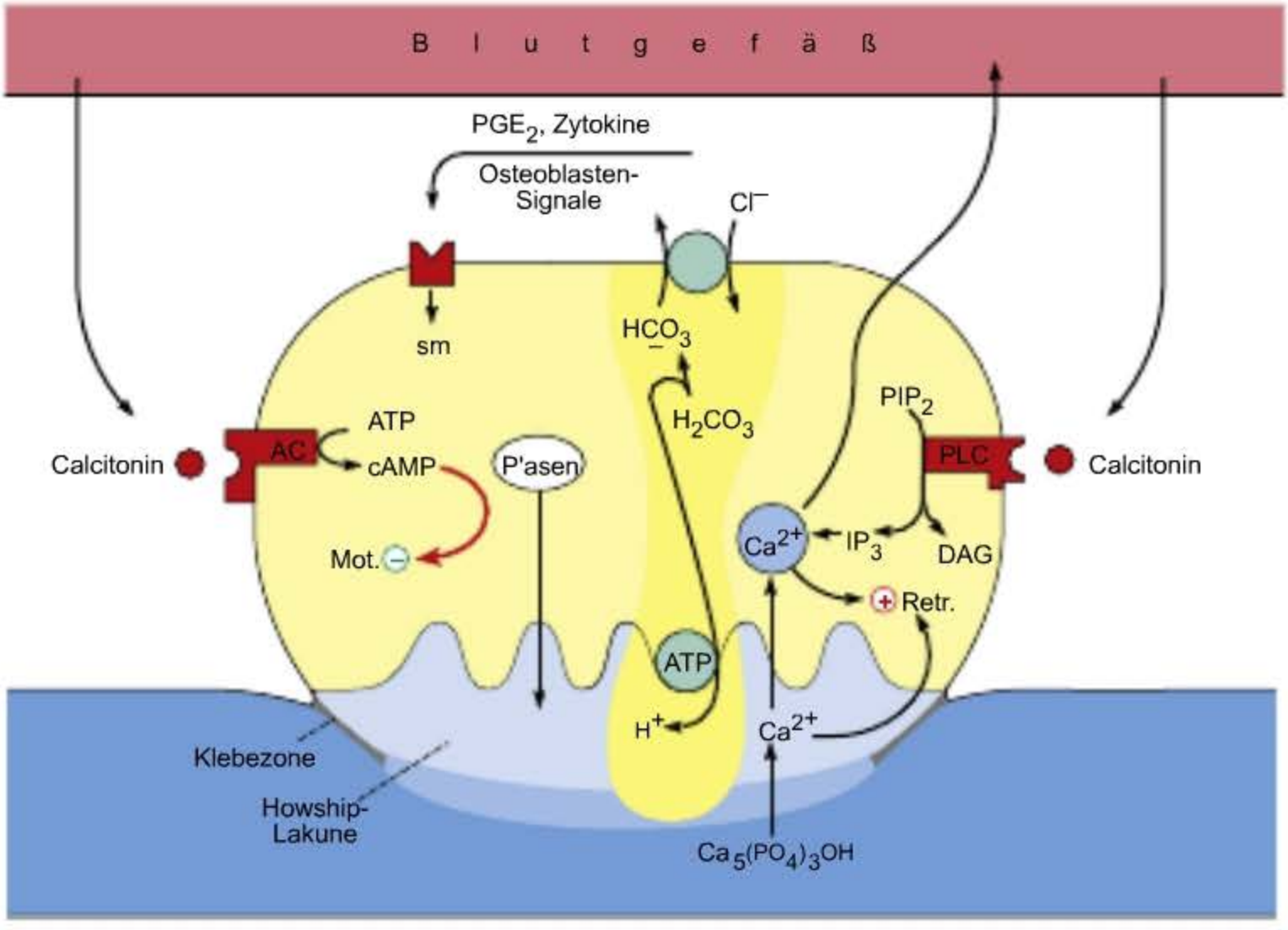


Abb. 4.3 Knochenresorption durch Osteoklasten. Nach aktiver Sekretion von H^+ sowie lysosomalen Proteasen und Phosphatasen (P'asen) werden die Mineralphase (dunkelblau) und die nicht mineralisierten Matrixsubstanzen (hellblau) aufgelöst. Der vermehrte Einstrom von Calcium in die Osteoklasten fördert die Retraktion (Retr.) von Osteoklastenfortsätzen. Calcitonin hemmt über Aktivierung der Phospholipase C (PLC), Inositoltriphosphat (IP_3) und Calcium sowie über die Aktivierung der Adenylatcyclase (AC), cAMP und eine verminderte Motilität der Zellfortsätze (Mot.) die Resorption. Prostaglandin E_2 (PGE_2), Zytokine u.a., die von Osteoblasten nach Parathormonstimulation ausgeschüttet werden, fördern den Knochenabbau.

die nun demaskierten Matrixproteine durch die sezernierten Enzyme gespalten. Die Abbauprodukte der Proteine werden anschließend durch Endozytose von den Osteoklasten aufgenommen und in sekundären Lysosomen weiter zerlegt.

Calciumkonzentration im Osteoklasten und Calciumabtransport

Der Abbau des Knochens steigert die Calciumkonzentration in der Lakune und führt dazu, dass mehr Calciumionen in das Zytosol der Osteoklasten einströmen (➤ Abb. 4.3). Die erhöhte intrazelluläre Calciumkonzentration hat zur Folge, dass weniger Enzyme sezerniert werden, sich die Zellfortsätze zurückziehen und der weitere Calciumeinstrom gehemmt wird – und zwar so lange, bis die Calciumkonzentration wieder auf Werte um 10^{-7} mol/l abgesunken ist. Auf der Seite, die der gefalteten Resorptionsmembran gegenüberliegt, werden Calciumionen wahrscheinlich im Austausch gegen Natriumionen ins Interstitium und in den Blutstrom transportiert. Es wird auch diskutiert, dass Calciumsignale in den Osteoklasten zu Öffnungen der Resorptionslakunen führen. Damit ermöglichen die Zellen einen parazellulären Transport ins freie Interstitium, aus dem die Ionen dann durch den Blutstrom abtransportiert werden.

Humorale Kontrolle der Osteoklasten

Da ein Osteoklast 100-mal schneller Knochen abbauen kann, als ein Osteoblast ihn aufbauen kann, müssen Osteoklasten effizient kontrolliert werden. Dies geschieht mithilfe von humoralen Signalen, die von endokrinen Drüsen und von Osteoblasten gebildet werden.

Calcitonin Calcitonin ist eines der klassischen Hormone, die die Osteoklasten kontrollieren. Es bindet an spezifische Rezeptoren und bewirkt über die Aktivierung von G-Proteinen, dass:

- die Phospholipase C aktiviert und Inositoltriphosphat (IP_3) gebildet wird (wodurch mehr Ca^{2+} aus den intrazellulären Speichern freigesetzt wird),
- die Adenylatcyclase aktiviert wird, was die cAMP-Konzentration erhöht und darüber die zelluläre Motilität vermindert.

Insgesamt hemmt das Hormon innerhalb weniger Minuten die Osteoklastenaktivität und senkt damit die Calciumkonzentration im extrazellulären Raum.

Botenstoffe von Osteoblasten Eine Steigerung der Osteoklastenzahl und -aktivität wird vor allem durch Botenstoffe von Osteoblasten erreicht. Zu diesen Signalen zählen Prostaglandin E_2 und Zytokine (z. B. ein Tumornekrosefaktor α [RANKL] sowie Osteoprotegerin, das die RANKL-Wirkung blockiert). Osteoblasten bilden diese Signale z. B. nach Bindung von Parathormon, das die Nebenschilddrüsen bei Absinken des Blutcalciumspiegels ausschütten. Die Osteoblastensignale steigern die Sekretion von Enzymen und H^+-Ionen sowie die Motilität der Osteoklasten. Calcium wird aus dem Knochen mobilisiert und so seine Konzentration im extrazellulären Raum und im Blut erhöht.

Zahlreiche Botenstoffe und Wachstumsfaktoren wurden von den Osteoblasten in inaktiver Form ins Osteoid eingebaut. Diese werden durch die Tätigkeit der Osteoklasten aktiviert und beeinflussen die Neubildung und Differenzierung sowohl der Osteoblasten als auch der Osteoklasten. Damit besteht eine komplexe Kommunikation zwischen Osteoblasten und Osteoklasten, die die Knochenauf- und Knochenabbauprozesse aufeinander abstimmt.

Calcitriol Auch Calcitriol stimuliert die Osteoklastentätigkeit. Diese Wirkung wird wahrscheinlich ebenfalls über Osteoblasten parakrin vermittelt.

4.1.6 Anpassung an mechanische Belastungen

Signale für die Anpassung Knochen bricht, wenn sich die Länge belasteter Abschnitte um 1% verändert. Werden Knochenzellen um nur 0,1% verformt, löst diese geringe Dehnung bereits eine vermehrte Knochenbildung aus. Die mechanische Festigkeit des Knochens wird dadurch so weit gesteigert, dass er weiteren mechanischen Belastungen besser standhält. Umgekehrt sind Verformungen, die immer unter 0,5‰ bleiben, ein Signal, dass der Knochen „unnötig" stabil ist. Daraufhin wird Knochen abgebaut. Diese Anpassung wird besonders bei Astronauten sichtbar. Unter Schwerelosigkeit verliert das Femur pro Monat durchschnittlich 2% seiner Knochenmasse, während der Humerus unter gleichen Bedingungen seine Knochenmasse kaum ändert. Die extreme Mechanosensitivität der Knochenzellen ist nur mit der von Haarzellen im Innenohr vergleichbar. Es ist wahrscheinlich, dass Strukturen des Zytoskeletts der Knochenzellen wesentlich zu dieser hohen Empfindlichkeit beitragen. Sie nimmt allerdings im Alter ab. Daran ist bei Frauen nach dem Klimakterium der nun niedrige Östrogenspiegel beteiligt. Bei Männern werden analoge altersabhängige Veränderungen beobachtet. Das bedeutet, dass das Ausmaß der Verformungen im Alter zunehmen muss, um eine Inaktivitätsosteoporose des Knochens zu vermeiden. Solche dann noch ausreichenden Belastungen zur Vermeidung von Osteoporose sind aber bei vielen älteren Menschen naturgemäß kaum zu erreichen.

Dehnungsempfindliche Kationenkanäle Welche Strukturen neben dem Zytoskelett und welche Elementarmechanismen zu den Zellantworten auf mechanische Reize führen, ist noch nicht definitiv geklärt. Dehnungsempfindliche unspezifische Kationenkanäle in der Zellmembran scheinen aber wesentlich an der Mechanosensibilität beteiligt zu sind. Werden dehnungsempfindliche Knochenzellen um 2–3‰ gedehnt und damit stark gereizt, fließen Calciumionen durch die dehnungsempfindlichen Kanäle und erhöhen die intrazelluläre Calciumkonzentration. Dieses Calciumsignal wird durch Phospholipase C und Inositoltriphosphat (IP_3) verstärkt. Bereits wenige Sekunden nach der Dehnung steigt der IP_3-Spiegel an, und Cal-

cium wird aus intrazellulären Calciumspeichern (Calcisomen) freigesetzt. Weitere Second-Messenger-Signale folgen (➤ Abb. 4.2). Die sich daraus ergebenden Änderungen der Second-Messenger-Konzentrationen und die aus den Ionenströmen resultierenden Schwankungen des Membranpotenzials teilen über Gap Junctions den Zellen im benachbarten Knochenabschnitt mit, dass sie ihre Knochensyntheseleistung erhöhen müssen. Da die hohe Dehnungsempfindlichkeit der Knochen bildenden Zellen bereits durch niedrige Konzentrationen von Parathormon noch weiter erhöht wird, erklärt sich über diesen Mechanismus bereits ein Teil der knochenaufbauenden Wirkung dieses Hormons.

Osteoklasten scheinen ähnliche dehnungsempfindliche Kanäle haben. Auch in diesen Zellen gelangt Calcium bereits bei minimaler Verformung in den intrazellulären Raum, führt aber hier zur Inaktivität der Zellen und damit dazu, dass weniger Knochen abgebaut wird. Es sind also alle Knochenzellen beteiligt, wenn der Knochen bei Verformung stabilisiert werden muss.

MERKE

Auch lokal begrenzte Belastungen führen zu ausgedehnten Knochenreaktionen, die in der Regel die nötige Stabilität des Knochens sicherstellen.

ZUSAMMENFASSUNG

Morphologie

Osteoblasten bilden eine komplexe organische Grundsubstanz (Osteoid), die zu ca. 90% aus Typ-I-Kollagen, zu 5% aus Proteoglykanen und aus einer großen Zahl von Proteinen besteht, die das Knochenwachstum kontrollieren. Durch das Kollagen bekommt der Knochen eine hohe Zugfestigkeit. Aus der Anlagerung von Calciumhydroxylapatit an Kollagen und Proteoglykane resultiert die hohe Kompressionsfestigkeit des Knochens. Mit der Bildung von Osteoid und dessen Mineralisierung mauern sich einige der Osteoblasten ein und überleben als Osteozyten in Lakunen, die mit kleinen Kanälen verbunden sind, in denen die Zellfortsätze untereinander durch Gap Junctions verbunden sind. Der Knochenaufbau von Osteoblasten wird durch Osteoklasten begrenzt, die mit ihren Enzymen Knochengewebe auflösen und Calcium mobilisieren.

Regulation

Knochenbildung und -abbau werden von Hormonen kontrolliert. Parathormon aus der Nebenschilddrüse fördert die Reifung von Osteoblasten. In höheren Parathormonkonzentrationen sezernieren die stimulierten Osteoblasten Botenstoffe, die die Tätigkeit der Osteoklasten anregen und die Blutcalciumkonzentration erhöhen. Antagonist des Parathormons ist das Calcitonin aus der Schilddrüse, das die Mobilität und die Resorptionsleistungen der Osteoklasten reduziert und damit einen kritischen Anstieg der Blutcalciumkonzentration verhindert. Neben Parathormon und Calcitonin hängt die Knochenbildung entscheidend von Calcitriol ab, das aus Vitamin D durch Hydroxylierung vor allem in der Niere gebildet wird. Calcitriol hemmt die Parathormonausschüttung und fördert sowohl die Resorption von Calcium im Darm als auch die Reifung von Osteoblasten. Zahlreiche weitere Hormone beeinflussen die Knochenbildung. Dazu zählen z. B. Östrogene, Wachstumshormone (STH und Somatomedine) und Schilddrüsenhormon.

Auch Botenstoffe der Osteoblasten selbst sind an der Regulation des Knochenaufbaus beteiligt. Solche Signalstoffe (Prostaglandin E_2, Zytokine) werden entweder aus diesen Zellen ausgeschleust – u. a. nach Stimulation durch Parathormon – oder sind im Osteoid eingebaut und werden bei der Aktivität von Osteoklasten freigelegt.

Gap Junctions

Um eine harmonische Knochenbildung zu erreichen, ist ein ausgedehntes Kommunikationssystem zwischen Knochenzellen erforderlich. Um das zu gewährleisten, sind Osteoblasten untereinander sowie Osteoblasten und Osteozyten über Gap Junctions miteinander verbunden. Im Fall der Osteozyten sind dazu ausgedehnte Zellfortsätze notwendig, die aus den Lakunen in Canaliculi ziehen. Über Gap Junctions können die Zellen so intrazelluläre Signale austauschen, die bei Dehnung der Zellen sowie nach Stimulation mit Hormonen entstehen. Dieses Netzwerk kann auch benutzt werden, um im Knochen Nährstoffe von Versorgungsgefäßen zu gefäßfernen Zellen zu transportieren und Stoffwechselschlacken auf umgekehrtem Weg zu entsorgen.

Belastungsanpassung

Damit Knochen auch für überdurchschnittliche Belastungen die nötige Stabilität erreichen, müssen die Knochenzellen in der Lage sein, auch kleinste Verformungen des Knochens zu erfassen (bereits bei Verformungen um 5–10‰ bricht der Knochen). Bei Längenänderungen von Knochenzellen um 1–2‰ bilden die so stimulierten Zellen verstärkt Knochen. Fehlen solche mechanischen Reize, bauen Knochenzellen umgekehrt Knochen ab, und es entsteht eine Inaktivitätsosteoporose, die häufig bei alten Menschen beobachtet wird.

042 IMPP-Fragen

Fragen

1 Welche Zellen sind am Knochenaufbau beteiligt, und wie wird die Aktivität dieser Zellen hormonell kontrolliert?
Wie entsteht die Zugfestigkeit des Knochens?
Denken Sie bei der Beantwortung an Aufbau und Zusammensetzung der extrazellulären Knochensubstanz.

2 Auf welchen Wegen können chemische Signale aus der Blutbahn Osteozyten erreichen?
Denken Sie bei der Beantwortung an die Verbindungen zwischen den Zellen.

3 Welche Ursachen für eine Osteoporose kennen Sie (mindestens drei)?

4 Beschreiben Sie die Unterschiede zwischen Osteoporose und Osteomalazie!

5 Warum führt Nierenversagen oft zu Hyperparathyreoidismus?
Denken Sie bei der Beantwortung der Frage an die Rolle der Niere im Vitamin-D-Stoffwechsel.

6 Wann hat Parathormon knochenaufbauende Wirkung?
Denken Sie bei der Beantwortung an den Aufbau des Knochens, zelltypische Aufgaben von Osteoblasten und Osteoklasten, deren Interaktionen und Kontrolle durch Hormone.

4.2 Muskulatur

Kasuistik

Helmut ist 30 Jahre alt, 1,90 Meter groß und athletisch gebaut. In seinem Beruf als Bankkaufmann ist er durchaus erfolgreich. Das sah am Anfang seiner Laufbahn allerdings anders aus, denn in der Zeit, als er seine ersten Kundenkontakte hatte, war es ihm unangenehm, Kunden per Handschlag zu begrüßen. Damals kam es immer häufiger dazu, dass er die Hand seines Gegenübers nicht gleich wieder loslassen konnte. Es war ihm unmöglich, die Hand einfach wieder zu lockern. Das brachte ihn wiederholt in Schwierigkeiten, weil seine Kunden sich von ihm festgehalten, ja geradezu „über den Tisch gezogen" fühlten. Einmal hatte sich eine Frau sogar bei seinem Chef beschwert, weil sie sich „von dem Riesenkerl" geradezu bedroht gefühlt hatte.

Heute hat er sich angewöhnt, kurz vor Kundenkontakten die Faust mehrfach zu öffnen und zu schließen, wodurch das Händereichen bzw. vor allem das Wiederloslassen deutlich besser geht. Nur wenn er seine Kunden zufällig auf der Straße trifft, gerade wenn es draußen kalt ist, dann lässt er die Hände in der Manteltasche, weil die Symptome einer Myotonie bei Kälte noch deutlich verstärkt auftreten.

Zur Orientierung

Die Muskulatur ist unser größtes Organsystem. Bei einem 70 kg schweren Menschen beträgt ihr Gewicht etwa 30 kg. Die ca. 400 Skelettmuskeln stehen unter präziser Kontrolle des peripheren und zentralen Nervensystems, wirken im Rahmen der Stützmotorik der Gravitation entgegen und leisten im Rahmen der Zielmotorik gerichtete mechanische Bewegungs- und Haltearbeit (z. B. Gehen, Schreiben, Sprechen). Fällt die quergestreifte Muskulatur aus, macht dies den Menschen zu einem Pflegefall.
Glatte Muskelzellen sind wichtiger Bestandteil aller Organe und dienen z. B. in den Gefäßen der Regulation des Blutdrucks (➔ Kap. 8.3.3), in den Bronchien der Einstellung des Luftströmungswiderstandes (➔ Kap. 9.4), im Magen-Darm-Kanal (➔ Kap. 13) und Urogenitaltrakt (➔ Kap. 10) der Aufnahme von Nahrungsmitteln und Ausscheidung von Stoffen, die bei der Verdauung und beim Stoffwechsel anfallen (➔ Kap. 14). Fällt die glatte Muskulatur aus, z. B. im Magen-Darm-Trakt oder in der Harnblase, erfordert dies ein rasches ärztliches Eingreifen.
Muskeln bestehen aus hoch spezialisierten Zellen, deren wichtigste Eigenschaft die Kontraktilität ist, d. h. die Fähigkeit, sich zusammenzuziehen. Kontraktilität entsteht in allen Muskelzellen durch Interaktion zweier filamentärer Proteine, Aktin und Myosin.

4.2.1 Einteilung

J. Hescheler

Hinsichtlich der Funktion unterscheidet man 3 Muskeltypen: Skelett-, Herz- und glatte Muskulatur (➔ Tab. 4.1).

Quergestreifte Muskulatur Histologisch zeigen Skelett- und Herzmuskulatur alternierend helle und dunkle Banden, die als Streifung bezeichnet werden. Sie beruht auf der geordneten Anordnung der kontraktilen Filamente. Man spricht daher von quergestreifter Muskulatur. Die Herzmuskulatur unterscheidet sich von der Skelettmuskulatur u. a. durch die starke elektrische Kopplung der einzelnen Zellen untereinander und durch die Fähigkeit, einen eigenen Rhythmus von Erregungen zu generieren. Die Kontraktionen der Skelettmuskulatur unterliegen dem Willen, die der Herzmuskulatur nicht.

Glatte Muskulatur In glatten Muskelzellen sind die kontraktilen Filamente ohne erkennbare Ordnung verteilt, die Muskelzellen kontrahieren wesentlich langsamer und unterliegen nicht dem Willen. Im Unterschied zur quergestreiften Muskulatur sind sie in ihren Steuerungsprozessen differenzierter und eng in die jeweilige Organfunktion eingebunden.

Klinik

Bedeutung der glatten Muskulatur Die glatte Muskulatur spielt in der klinischen Medizin eine viel größere Rolle als die Skelettmuskulatur, da Funktionsstörungen der glatten Muskulatur häufiger vorkommen als Störungen der Skelettmuskulatur und zu generalisierteren pathologischen Veränderungen führen. Eine pathologische Fehlfunktion glatter Muskeln, z. B. ein erhöhter Tonus, ist eine wesentliche Ursache vieler Zivilisationskrankheiten, u. a. bei Bluthochdruck, koronarer Herzkrankheit, Arteriosklerose, Asthma bronchiale und Krankheiten des Gastrointestinal- und Urogenitaltrakts. Kenntnisse über die Funktion der glatten Muskulatur sind daher wichtig, um die Ätiologie und Therapiemaßnahmen dieser Krankheiten verstehen zu können.

4.2.2 Quergestreifte Muskulatur

J. Hescheler

Bauprinzip und Funktion

Aufbau der quergestreiften Muskulatur

Muskelfaser Skelettmuskeln bestehen aus Bündeln langer Fasern, die vorwiegend parallel angeordnet sind. Eine Muskelfaser ist die funktionelle Einheit des Muskels: die Skelettmuskelzelle. Sie hat eine schlauchförmige Gestalt, einen rundlich bis ovalen Querschnitt von 50–100 µm und eine Länge von bis zu 20 cm und mehr (M. sartorius). Jede Muskelzelle wird durch eine Axonverzweigung einer motorischen Vorderhornzelle direkt erregt.

Tab. 4.1 Charakteristika von Skelett-, Herz- und glatter Muskulatur.

Charakteristikum	Skelettmuskelfaser	Herzmuskelfaser	Glatte Muskelfaser
Dicke	40–100 µm	10–20 µm	5–10 µm
Länge	bis 20 cm	100–150 µm	30–200 µm
Kern	viele Kerne, membranständig	ein Kern, zentral	ein Kern, zentral
Anordnung der kontraktilen Elemente	parallel, Bildung von Sarkomeren	parallel, Bildung von Sarkomeren	gitterartiges Netzwerk, keine Sarkomeren
nervale Versorgung	somatisches Nervensystem	vegetatives Nervensystem	vegetatives Nervensystem
Erregungsübertragung von Zelle zu Zelle	nein	über Gap Junctions	über Gap Junctions

Motorische Einheit Umgekehrt innerviert eine von einer Vorderhornzelle ausgehende Nervenfaser mehrere Muskelfasern. Das Vorderhornneuron und alle von ihm innervierten Skelettmuskelfasern sind als motorische Einheit definiert. Jedes Aktionspotenzial im Motoaxon der Vorderhornzelle löst eine Zuckung in allen Muskelfasern der motorischen Einheit aus. Je kleiner also die motorische Einheit ist, desto feiner abstufbar ist die Kontraktion und desto geringer die Kraft. Die Größe motorischer Einheiten ist sehr variabel:

- die seitlichen geraden Augenmuskeln besitzen insgesamt 1740 motorische Einheiten mit je 13 Muskelfasern, die eine Maximalkraft von je 0,001 N haben,
- der 2-köpfige Oberarmmuskel besitzt insgesamt 774 motorische Einheiten mit je 750 Muskelfasern pro Einheit, die eine Maximalkraft von je 0,5 N haben.

MERKE

Eine motorische Einheit besteht aus einer Vorderhornzelle und allen vom ihm innervierten Skelettmuskelzellen.

Skelettmuskelzelle Die Skelettmuskelzelle enthält zahlreiche Myofibrillen (➤ Abb. 4.4) mit einer regelmäßigen Anordnung kontraktiler Myofilamente:

- **Myofibrillen:** Sie bestehen aus den kontraktilen Proteinen Aktin und Myosin, den Regulatorproteinen Troponin und Tropomyosin und einer Reihe von Struktur- und Zytoskelettproteinen wie α-Aktinin, Desmin, Nebulin, Titin, Dystrophin u. a. Myosin bildet das sog. dicke, Aktin und die Regulatorproteine das dünne Filament und Titin das sog. 3. Filament. Sie haben unterschiedliche optische Eigenschaften in Form aufeinander folgender dunkler und heller Banden und bilden so als charakteristisches Merkmal eine Querstreifung.
- **Myofilamente:** Die dunklen **A-Banden** enthalten die dicken Myosinfilamente, die hellen **I-Banden** die dünnen Aktinfilamente (A = anisotrop = doppelbrechend im polarisierten Licht, I = isotrop = einfach brechend). Die beiden Filamentarten werden durch Stütz- und Verbindungsstrukturen im Register gehalten. In der Mitte der A-Banden liegt der **M-Streifen**, in der Mitte der I-Banden die **Z-Scheibe**. Beidseits des M-Streifens befindet sich die **H-Zone**, in der sich Myosin- und Aktinfilamente nicht überlappen. Der zwischen 2 Z-Scheiben liegende Bereich wird **Sarkomer** genannt. Es handelt sich dabei um die kleinste kontraktile Einheit der Skelettmuskelzelle mit einer Länge von 2,2 µm im entspannten Zustand. In der kontrahierten Muskelzelle bleibt die Breite der gesamten A-Bande unverändert, während sich I-Bande und H-Zone je nach dem Kontraktionsgrad mehr oder minder stark verschmälern. Die elastischen Titinfäden, die heute oft als 3. Filament bezeichnet werden, erstrecken sich von der Z-Scheibe bis zum Myosin in der Sarkomermitte.

MERKE

Die Muskelfaser (= Muskelzelle) enthält Myofibrillen (von Tubuli umgebene Filamentbündel), und diese enthalten Myofilamente (Aktin- und Myosinmoleküle).

Aktin, Tropomyosin und Troponin (dünnes Filament)

Aktin Das Aktinfilament setzt sich aus 2 fadenartigen Strängen (F-Aktin) zusammen, die ihrerseits aus etwa 200 globulären Aktinmonomeren (G-Aktin) bestehen (➤ Abb. 4.5a). Beide Stränge sind nach Art einer Doppelhelix umeinander gewunden. Jedes G-Monomer besitzt eine Bindungsstelle für einen Myosinkopf. Die an den Enden einer Myofibrille liegenden Aktinfilamente sind über Dystrophin an der Innenseite der Zellmembran befestigt, sodass die erzeugte Kontraktionskraft über die Membran nach außen auf bindegewebige Strukturen übertragen werden kann (➤ Abb. 4.11).

Tropomyosin, Troponin Jedem Aktinfilament sind die beiden Proteine Tropomyosin und Troponin assoziiert. Auf einer Länge von jeweils 6 Aktinmonomeren ist 1 Tropomyosinmolekül dem F-Aktin so angelagert, dass es an den Furchungskanten des Aktinfilaments zu liegen kommt. In Abständen von ca. 40 nm sind an den Aktinfilamenten Troponinmoleküle angelagert. Sie bestehen aus 3 Untereinheiten:

- Troponin T (TnT) stellt die Verbindung zum Tropomyosin her,
- Troponin I (TnI) hemmt die Bindung von Myosin an Aktin,
- Troponin C (TnC) bindet Calciumionen.

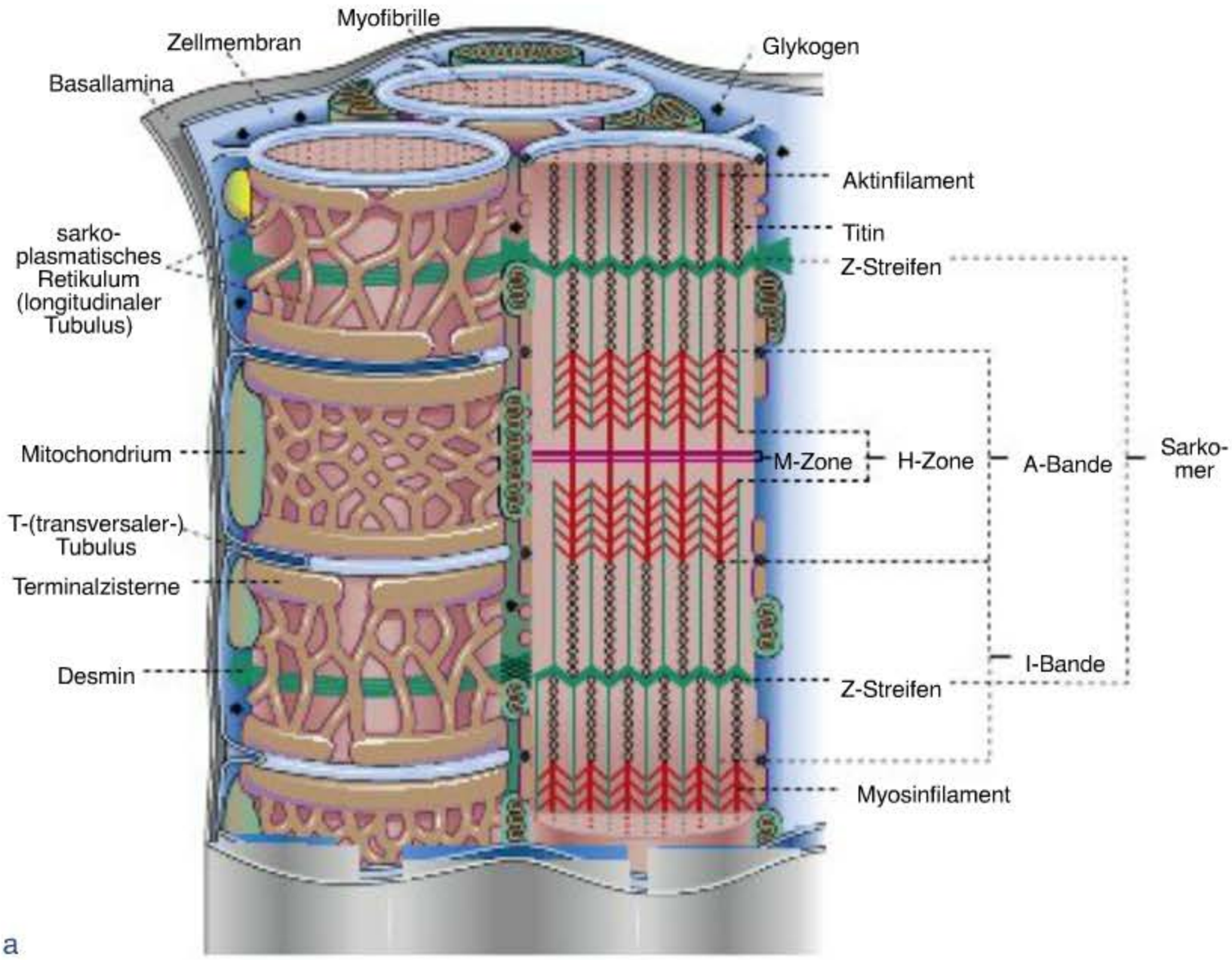
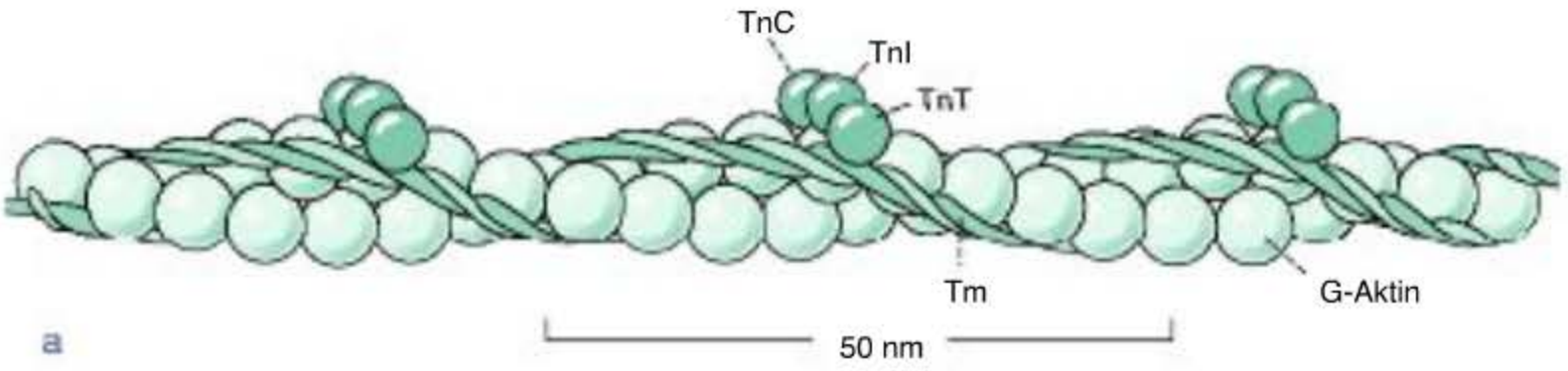
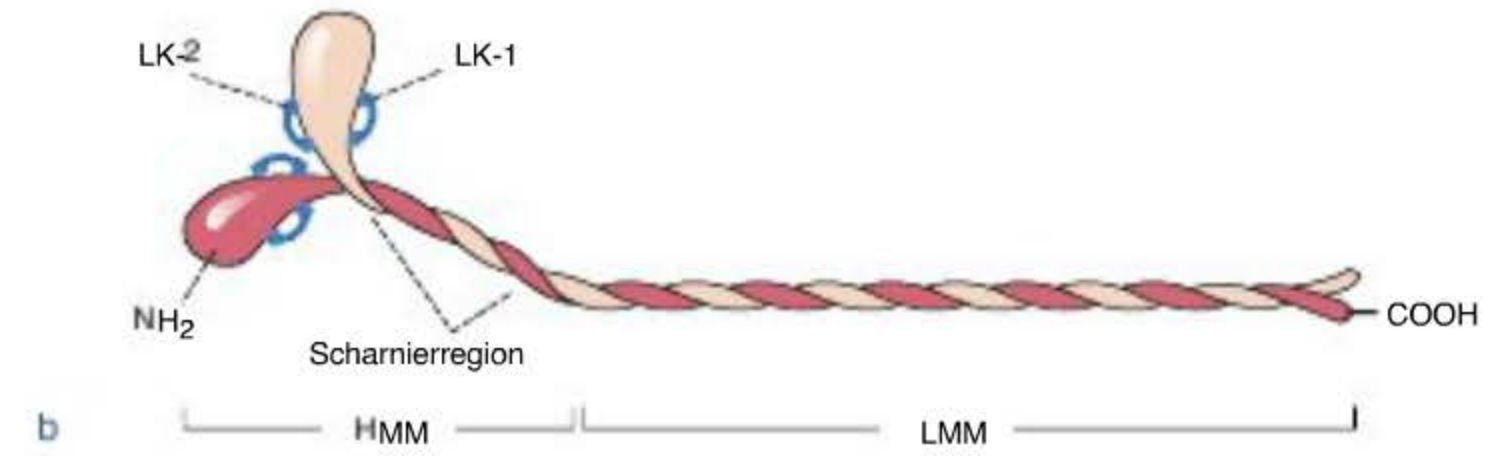


Abb. 4.4 Kontraktiler Apparat einer Skelettmuskelfaser (Schema).
a Räumliches Schema von Myofibrillen in einer Skelettmuskelfaser, links Außenansicht einer Myofibrille, rechts Längsschnitt [4.1].
b Anordnung der kontraktilen Proteine und Strukturproteine in einem Sarkomer.

Myosin (dickes Filament)

Myosinmolekül Myosin ist ein langgestrecktes Protein, an dessen einem Ende jeweils ein Kopf sitzt (➤ Abb. 4.5b). Jedes Myosinmolekül besteht aus 6 nichtkovalent miteinander verbundenen Untereinheiten, die sich bei Denaturierung auftrennen in 2 schwere und 4 leichte Ketten. Die 2 identischen schweren Ketten bestehen jeweils aus einem C-terminalen stabförmigen α-helikalen Teil (verantwortlich für die Dimerisation der





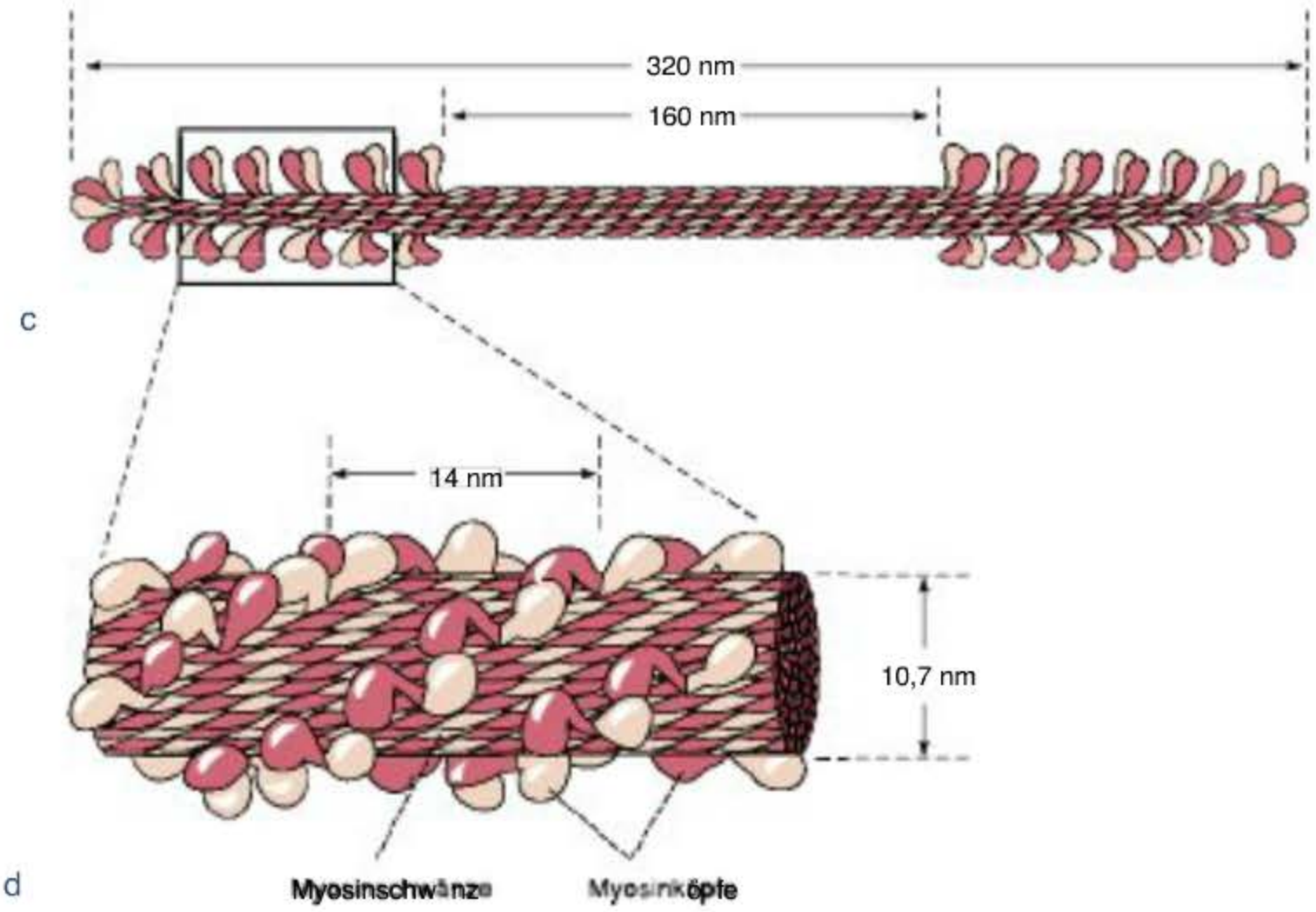


Abb. 4.5 Aktin- und Myosinfilament.
a Struktur eines dünnen Filaments, bestehend aus den Aktinmonomeren (G-Aktin) und den regulatorischen Proteinen Tropomyosin (Tm) und Troponin (TnT, TnI, TnC).
b Struktur eines Myosinmoleküls mit den beiden schweren Ketten, die C-terminal einen α-helikal gewundenen Schwanz und N-terminal zwei globuläre Köpfe bilden. Jede schwere Kette hält 2 leichte Ketten (LK-1 ≙ MLC-1; LK-2 ≙ MLC-2) gebunden. Das 150 nm lange Myosinmolekül lässt sich in leichtes (LMM) und schweres Meromyosin (HMM) spalten.
c Modell eines bipolaren dicken Myosinfilaments mit den Myosinköpfen zur Anheftung an die dünnen Aktinfilamente. Die Maße beziehen sich auf Blutplättchenmyosin.
d Anordnung der Myosinköpfe (Vergrößerung von c).

Myosinmoleküle, also ihre Bindung untereinander) und einem N-terminalen globulären Kopf (verantwortlich für die Bindung mit Aktin und mit ATPase-Aktivität ausgestattet). Die flexible Kopf-Hals-Region des N-terminalen Endes bindet ferner 2 unterschiedliche leichte Ketten (die sog. essenzielle leichte Kette, MLC-1, und die regulatorische leichte Kette, MLC-2). Die MLC-2 wird ähnlich wie in der glatten Muskulatur bei einem Ca^{2+}-Konzentrationsanstieg (s. Kontraktionszyklus) durch die Myosin-leichte-Ketten-Kinase (MLCK) Ca^{2+}- und Calmodulin-abhängig phosphoryliert; eine spezifische Myosin-leichte-Ketten-Phosphatase (MLCP) kann diese Phosphorylierung rückgängig machen. Anders als im glatten Muskel (➤ Kap. 4.2.3) bewirkt die Aktivierung der MLCK jedoch nicht die Kontraktion an sich, sondern sorgt über eine Phosphorylierung der MLC-2 und dadurch bedingtes Vorknicken des Myosinkopfes nur für eine effizientere Kontraktion. Die α-helikalen stabförmigen Segmente zweier schwerer Ketten winden sich umeinander („supercoil") und bilden einen ca. 130 nm langen Schwanz. Es gibt 2 flexible Regionen im Myosinmolekül, eine zwischen dem Kopf und dem Schwanz und die andere im Bereich des Schwanzes.

Myosinfilament Die Myosinmoleküle sind zu Bündeln zusammengelagert und bilden das Myosinfilament. Mit Ausnahme des Mittelteils haben die Myosinfilamente Ausläufer in Form der Myosinköpfe. 300–400 Myosindimere bilden ein typisches bipolares Aggregat, das dicke Filament (➤ Abb. 4.5c). Die zentrale Region des dicken Filaments besteht aus sich überlappenden Myosinschwänzen. Die terminalen Regionen sind von unterschiedlicher Länge, und die Myosinköpfe entspringen an der Oberfläche helikal angeordnet in 14 nm langen Intervallen (➤ Abb. 4.5d).

Meromyosin Die funktionellen Domänen des Myosins können durch Proteasen getrennt werden. Chymotrypsin zerschneidet die schwere Myosinkette an einer Scharnierregion und bildet **schweres Meromyosin** („heavy meromyosin", HMM), das beide Köpfe und einen Teil des Schwanzes enthält, sowie stabförmiges **leichtes Meromyosin** („light meromyosin", LMM). Die weitere Behandlung des schweren Meromyosins mit Papain zerstört den Schwanz und setzt 2 Fragmente mit jeweils einer leichten Kette (LK-1, LK-2) frei.

ATPase-Aktivität Myosin besitzt in Anwesenheit von Aktin ATPase-Aktivität, d. h., ATP wird im Myosinköpfchen in ADP und Phosphat gespalten. In Abwesenheit von Aktin ist diese Aktivität jedoch fast nicht nachweisbar. Nach Zusatz von Aktinfilamenten steigt die ATP-Hydrolyse 200-fach an, sodass jedes Myosinmolekül 5–10 ATP-Moleküle pro Sekunde hydrolysiert.

Strukturproteine

Akzessorische Proteine stabilisieren die Architektur der Myofibrillen und tragen zur Elastizität bei (➤ Tab. 4.2). Die bemerkenswerte Geschwindigkeit und die Kraft der Muskelkontraktion basieren auf der exakten Anordnung der Myofibril-

Tab. 4.2 Proteinzusammensetzung im Skelettmuskel [4.2].

Protein	% des Gesamtproteins	Molekulargewicht [kDa]	Untereinheiten [kDa]	Funktion
Kontraktile Proteine				
Myosin	44	510	2 × 233 (schwere Ketten) 22 und 18 (leichte Ketten)	Hauptkomponenten der dicken Filamente; diese reagieren mit Aktin, hydrolysieren ATP und entwickeln dabei mechanische Kraft
Aktin	22	42	–	Hauptkomponente der dünnen Filamente, die bei Kontraktion und Relaxation an Myosinfilamenten vorbeigleiten
Regulatorproteine				
Tropomyosin	5	64	2 × 32	stabförmiges Protein, das sich längs an die Aktinfilamente anlagert
Troponin	5	78	30 (TnT) 30 (TnI) 18 (TnC)	kugelförmige Proteine, die in regelmäßigen Abständen entlang den Aktinfilamenten angeordnet sind
Strukturproteine				
Titin	9	3000–3700	–	sehr großes Protein, das die dicken Filamente mit den Z-Streifen verbindet (sog. 3. Filament) und für die passive Steifigkeit verantwortlich ist
Nebulin	3	600	–	langgestrecktes, nicht dehnbares Protein, das an die Z-Streifen angeheftet und parallel zu den Aktinfilamenten angeordnet ist
α-Aktinin	1	190	2 × 95	verbindet Aktinfilamente in der Region der Z-Streifen miteinander
Myomesin	1	185	–	verbindet in der M-Linie dicke Filamente
C-Protein	1	140	–	bindet in der M-Linie Myosin in Streifenform
Dystrophin	0,002	430	–	stabilisiert die Muskelzellmembran, verbindet Proteine der Muskelzellmembran mit Aktinfilamenten

len, die auch bei Bewegung in einer optimalen Distanz zueinander gehalten werden. Die präzise Organisation der Myofibrillen wird durch Strukturproteine aufrechterhalten (➤ Abb. 4.4).

α-Aktinin, Myomesin Aktinfilamente sind mit ihren freien Enden am Z-Streifen verankert, wo sie in einem rechtwinkligen Maschenwerk durch andere Proteine fixiert werden. α-Aktinin ist dabei eines der Proteine, das Aktin am besten bindet. Eine ähnliche Funktion erfüllt das Myomesin für Myosin, das im Bereich der M-Linie für die hexagonale Anordnung sorgt.

Titin Titin ist ein außerordentlich großes Protein (3000 bis 3700 kDa), das ca. 10% der gesamten Proteinmasse des quergestreiften Muskels ausmacht. Ein 80 kg schwerer Mensch enthält etwa 0,5 kg dieses Proteins. In der A-Bande bindet es an Proteine des dicken Filaments und ist dadurch funktionell steif, in der I-Bande ist es dagegen elastisch. Die Länge des Titins der I-Bande bestimmt deshalb die Steifigkeit und damit den Verlauf der Ruhedehnungskurve eines quergestreiften Muskels. Es verbindet außerdem die dicken Filamente mit den Z-Streifen (➤ Abb. 4.4).

L-System, T-System, Triaden

L-System Jede Myofibrille ist manschettenartig von abgeschlossenen Röhrchensystemen umgeben, die etagenweise angeordnet sind (➤ Abb. 4.4). Die Röhrchen verlaufen longitudinal zur Myofibrille (L-System). Jedes L-System besitzt 2 quer zur Myofibrille verlaufende Terminalzisternen, die Ca^{2+}-Ionen speichern. Das L-System ist eine besondere Differenzierungsform des glatten endoplasmatischen Retikulums und wird als sarkoplasmatisches Retikulum (SR) bezeichnet.

T-System, Triaden Als weitere spezifische Einrichtung besitzt die Skelettmuskelzelle das transversale Röhrchensystem (T-System). Die T-Röhrchen sind Einstülpungen des Sarkolemms, ziehen also von der Faseroberfläche in die Tiefe der Muskelfaser. Sie sind quer zur Längsachse angeordnet und stehen mit dem Extrazellulärraum in Verbindung. Die T-Tubuli liegen dabei zwischen den Terminalzisternen der angrenzenden L-Systeme, sodass 3 parallele Hohlstrukturen in unmittelbarer Nachbarschaft zueinander liegen: Terminalzisterne des einen L-Systems, T-Tubulus und Terminalzisterne des nächsten L-Systems. Diese Struktur wird Triade genannt. Die Terminalzisternen sind von den Membranen des T-Systems nur 16 nm entfernt.

Kontraktion der quergestreiften Muskulatur

Mechanismus der Kontraktion

Filament-Gleit-Theorie Die Muskelverkürzung beruht darauf, dass Aktin- und Myosinfilamente innerhalb eines Sarkomers aneinander vorbeigleiten („Filament-Gleit-Theorie" von Huxley). Wenn sich ein Muskel kontrahiert oder passiv auf unterschiedliche Sarkomerlängen gedehnt wird, bleibt die Breite der A-Bande konstant. Auch die Länge der einzelnen Myosin- und Aktinfilamente bleibt bei Kontraktion und Relaxation konstant. Die I-Banden ändern dagegen ihre Länge.

Myosin-Aktin-Querbrücken Die Kontraktionskraft hängt von der Zahl der aktiven Querbrücken und daher von der Überlappung zwischen Aktin- und Myosinfilamenten ab (➤ Abb. 4.6).

MERKE

Die krafterzeugenden Elemente sind die Myosin-Aktin-Querbrücken.

Wird ein Muskel über eine Sarkomerlänge von mehr als 2,25 µm gedehnt, können immer weniger Myosinköpfe mit Aktin interagieren. Mit zunehmender Sarkomerlänge nimmt die Kontraktionskraft ab. Vermindert sich die Sarkomerlänge auf weniger als 1,65 µm, sinkt die Kraftentwicklung ebenfalls, u. a. weil die Myosinfilamente an die Z-Streifen anstoßen und sich die Aktinfilamente überlappen. Experimente über die Abhängigkeit der isometrischen Kraft von der Sarkomerlänge haben diese Vorstellungen bestätigt (➤ Abb. 4.6).

Kontraktionszyklus Zunächst bindet ATP an den Myosinkopf (➤ Abb. 4.7, unten) und wird dort zu ADP und Phosphat (P_i) hydrolysiert, wobei die Hydrolyseprodukte am Myosin gebunden bleiben. Wenn nun die zytosolische Ca^{2+}-Konzentra-

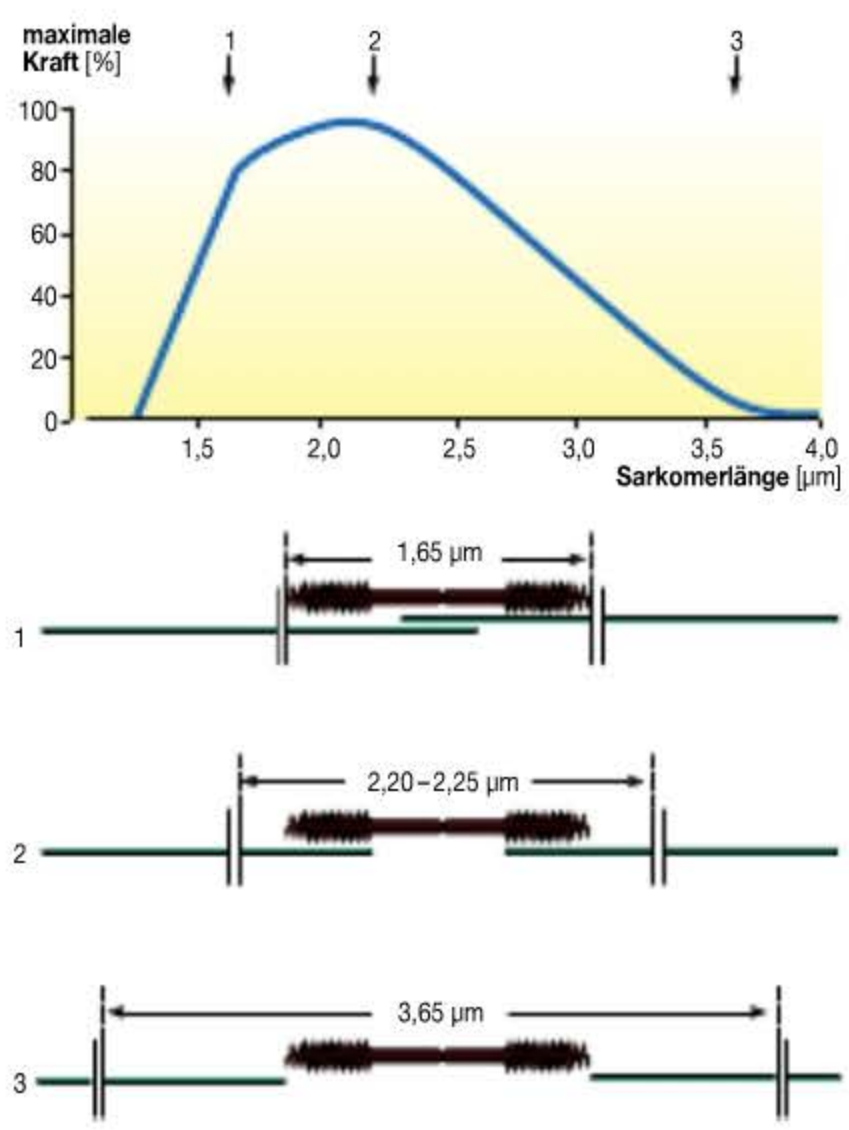


Abb. 4.6 Sarkomerlänge und Kraftentwicklung. Beziehung zwischen aktiv entwickelter isometrischer Kraft einer einzelnen Muskelfaser und deren Sarkomerlänge. Die Ziffern im unteren Teil entsprechen den durch Pfeile markierten Zuständen im oberen Teil [4.3].

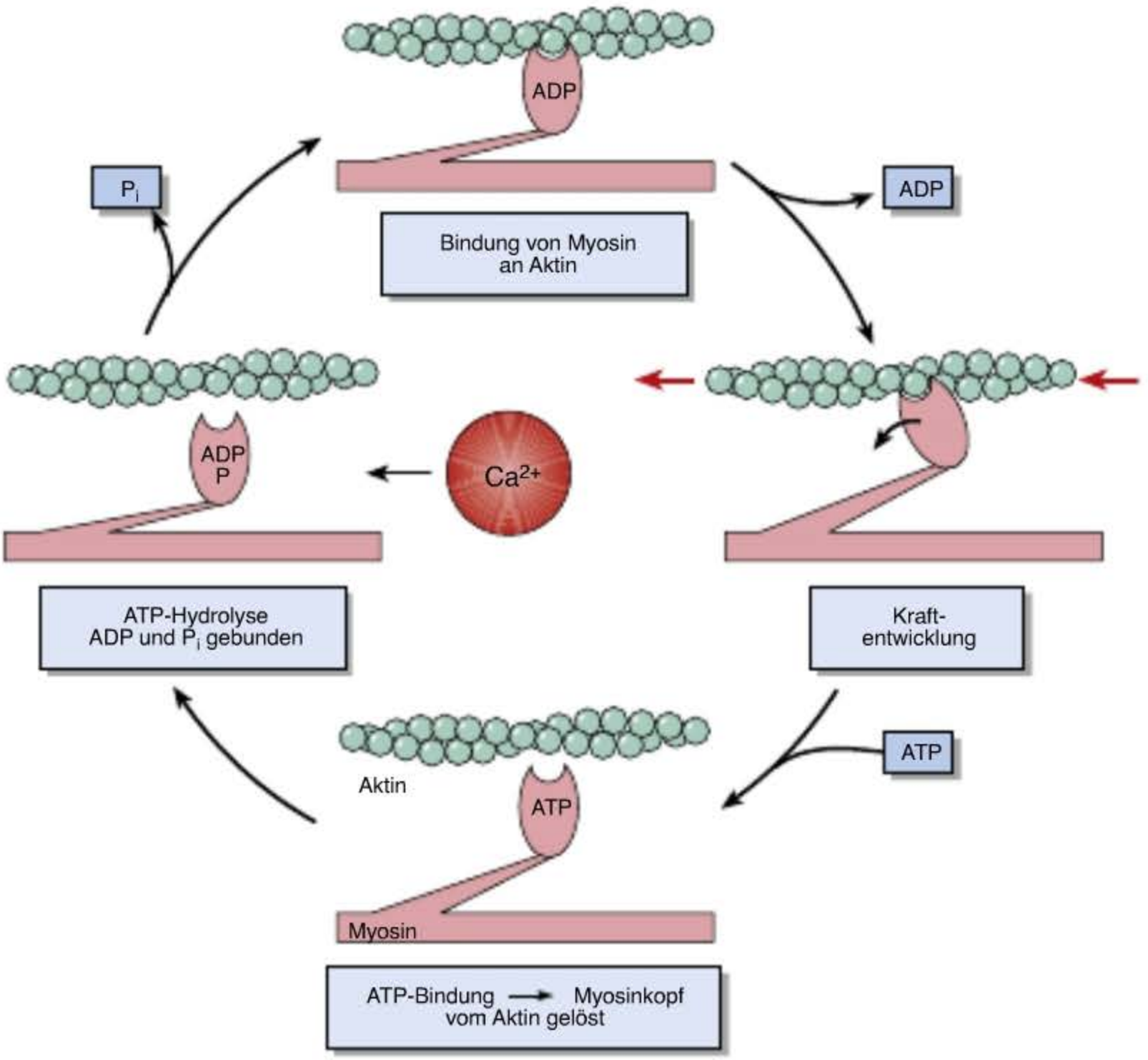


Abb. 4.7 Kontraktionszyklus (Schema).

tion steigt, bindet der Myosinkopf an das benachbarte Aktinfilament und setzt gleichzeitig Phosphat frei. Anschließend kippt der Myosinkopf von 90° auf 45° um und bewegt dadurch Aktin um ca. 10 nm weiter, wodurch eine Kontraktion entsteht. Gleichzeitig wird ADP freigesetzt. Das Ergebnis dieses Schrittes ist ein sog. Rigor-Komplex mit einer festen Aktin-Myosin-Bindung. Eine erneute Bindung von ATP am Myosinkopf vermindert die Affinität zum Aktin, wodurch sich der Myosinkopf vom Aktinfilament löst.

Klinik Rigor und Totenstarre

Wenn in einem Muskel der Vorrat an energiereichen Phosphaten (ATP und Creatinphosphat) erschöpft ist, wird er steif und kann nicht mehr gedehnt werden. Man nennt diesen Zustand Rigor. Auch die Totenstarre beruht auf einem Mangel an ATP bei gleichzeitig hoher zytosolischer freier Ca^{2+}-Konzentration.

Kraftentwicklung beim Querbrückenmechanismus

Die in ➤ Abb. 4.7 dargestellte Hypothese beschreibt einen ruderschlagähnlichen Zyklus in der Reihenfolge Anheftung, Kraftentwicklung und Loslösen der Querbrücken, während gleichzeitig ein Molekül ATP hydrolysiert wird. Wahrscheinlich spielt sich die Kraftentwicklung beim Querbrückenmechanismus jedoch komplexer ab: Die Querbrücken wechseln zwischen einer schwachen und einer starken Bindungskonfiguration, wenn ATP hydrolysiert wird. Kraft entsteht dadurch, dass die angehefteten Querbrücken ihre Konfiguration ändern und nach Freisetzung von P_i von schwachen in starke Bindungszustände übergehen. Der Zyklus von Anheften und Loslassen der Querbrücken findet mehrere Male statt, während ein Molekül ATP hydrolysiert wird. Es wird angenommen, dass Ca^{2+} den Übergang in den starken Bindungszustand dadurch regelt, dass die freie Ca^{2+}-Konzentration die Geschwindigkeitskonstante der P_i-Freisetzung kontrolliert.

Direkte Messung der Aktin-Myosin-Interaktion
Die Wechselwirkung eines einzelnen Myosinmoleküls mit einem Aktinfilament, das zwischen 2 „Laserpinzetten" aufgespannt ist, erlaubt es, Kräfte und Filamentverschiebungen direkt zu beobachten. Gleichzeitig kann der zeitliche Verlauf der Interaktion einer einzelnen Querbrücke mit Aktin direkt gemessen werden (➤ Abb. 4.8). Der Übergang von der Basislinie (B) zum Plateau (P) repräsentiert die Bindung von Myosin an Aktin und vollzieht sich in einem sprunghaften Schritt (vgl. sprunghafte Änderung der Leitfähigkeit eines Ionenkanals, gemessen mit der Patch-Clamp-Technik, ➤ Kap. 2.1.2). Überlagert wird das Ereignis von der Brown-Molekularbewegung. Die Konformationsänderung des Myosinmoleküls wirkt in vitro mit einer Kraft von 3–4 pN auf das Aktinfilament. Die Bewegung des Myosins beträgt dabei im Mittel 11 nm.

Elektromechanische Kopplung

MERKE

Unter elektromechanischer Kopplung fasst man alle Prozesse zusammen, die daran beteiligt sind, die elektrische Membranerregung in eine Kontraktion umzusetzen. Um eine Kontraktion auszulösen, muss die zytosolische Ca^{2+}-Konzentration geregelt ansteigen. Ca^{2+} ist der „Messenger" der elektromechanischen Kopplung.

Calciumfreisetzung Eine membranständige Ca^{2+}-ATPase pumpt Ca^{2+}-Ionen vom Sarkoplasma der Muskelzelle in die Terminalzisternen. Entsteht nun nach Innervation durch das α-Motoneuron am Sarkolemm der Muskelzelle ein Aktionspotenzial (s. u.), wird dies auch in die Tiefe der T-Systeme fortgeleitet. Das Aktionspotenzial ändert dort die Konfiguration spannungsempfindlicher Calciumkanalproteine, der **„Dihydropyridin" (DHP)-Rezeptoren** (➤ Abb. 4.9). Die Konfigurationsänderung wiederum aktiviert **Ryanodinrezeptoren** im sarkoplasmatischen Retikulum (SR) und öffnet damit Kanäle, die Ca^{2+}-Ionen entsprechend ihrem Konzentrationsgradienten aus dem SR ins Zytosol freisetzen. Die Calciumkonzentration im Zytosol steigt von ca. 10^{-7} auf 10^{-5} mol/l, wodurch der Querbrückenmechanismus und damit die Kontraktion ausgelöst wird.

Vergleich mit der Herzmuskulatur An der Muskelzelle aktiviert der DHP-Rezeptor den Ryanodinrezeptor durch direkte Protein-Protein-Interaktion. Am Herzmuskel werden dagegen spannungsabhängige Calciumkanäle (DHP-Rezeptoren) durch eine Depolarisation geöffnet, und Ca^{2+} strömt ein. Durch Binden von Ca^{2+} – und nicht durch Protein-Protein-Interaktion – wird die Öffnung von Calciumkanälen des SR (Ryanodinrezeptor) induziert, wodurch die zytosolische Ca^{2+}-Konzentration ansteigt. Der Protein-Protein-Interaktion des Skelettmuskels steht also die Ca^{2+}-induzierte Ca^{2+}-Freisetzung des Herzmuskels gegenüber (➤ Kap. 8.2).

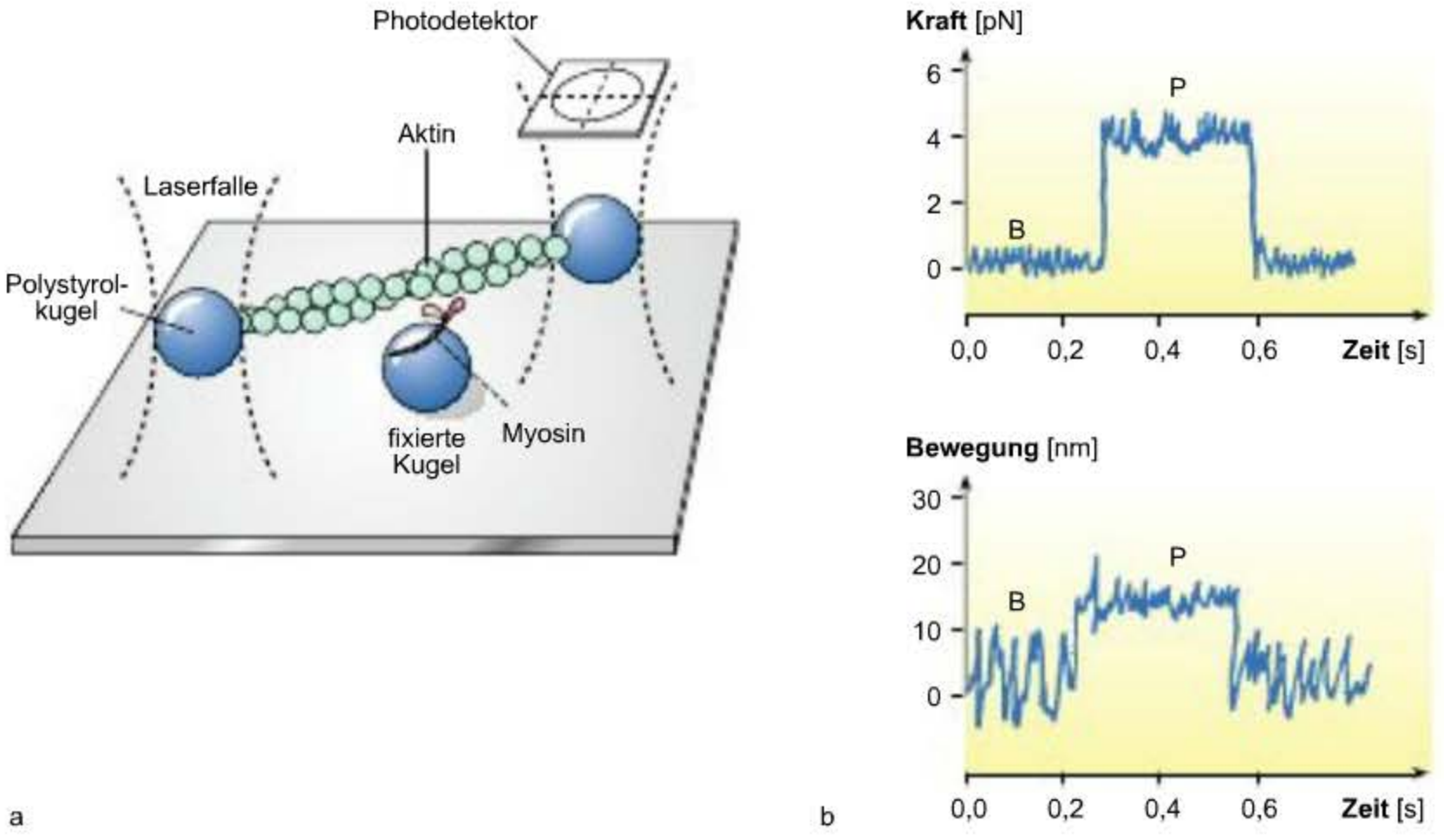


Abb. 4.8 Myosin-Aktin-Interaktion. Versuchsanordnung, um die Interaktion einzelner Myosinmoleküle mit isolierten Aktinfilamenten zu bestimmen. **a** Die Enden eines isolierten Aktinfilaments werden an einer Mikroperle (Polystyrolkugel) befestigt und die Kugeln in einer Laserpinzette (Fokus eines Laserstrahls) festgehalten. An eine 3. Kugel wird ein einzelnes Myosinmolekül fixiert. In Gegenwart von ATP interagiert das Aktinfilament mit dem Myosinmolekül. Kräfte und Bewegungen werden durch Abbildung der Mikroperlen auf den Quadranten eines Fotodetektors gemessen.
b Kraftimpulse und Bewegungen einzelner Myosinmoleküle bei Wechselwirkung mit einem Aktinfilament. Der Übergang von der Basislinie (B) zum Plateau (P) repräsentiert die Bindung von Myosin an Aktin. Die Konformationsänderung des Myosinmoleküls wirkt in vitro mit einer Kraft von 3–4 pN auf das Aktinfilament. Überlagert wird das Ereignis von der Brown-Molekularbewegung. Die Bewegung des Myosins beträgt dabei im Mittel 11 nm [4.4].

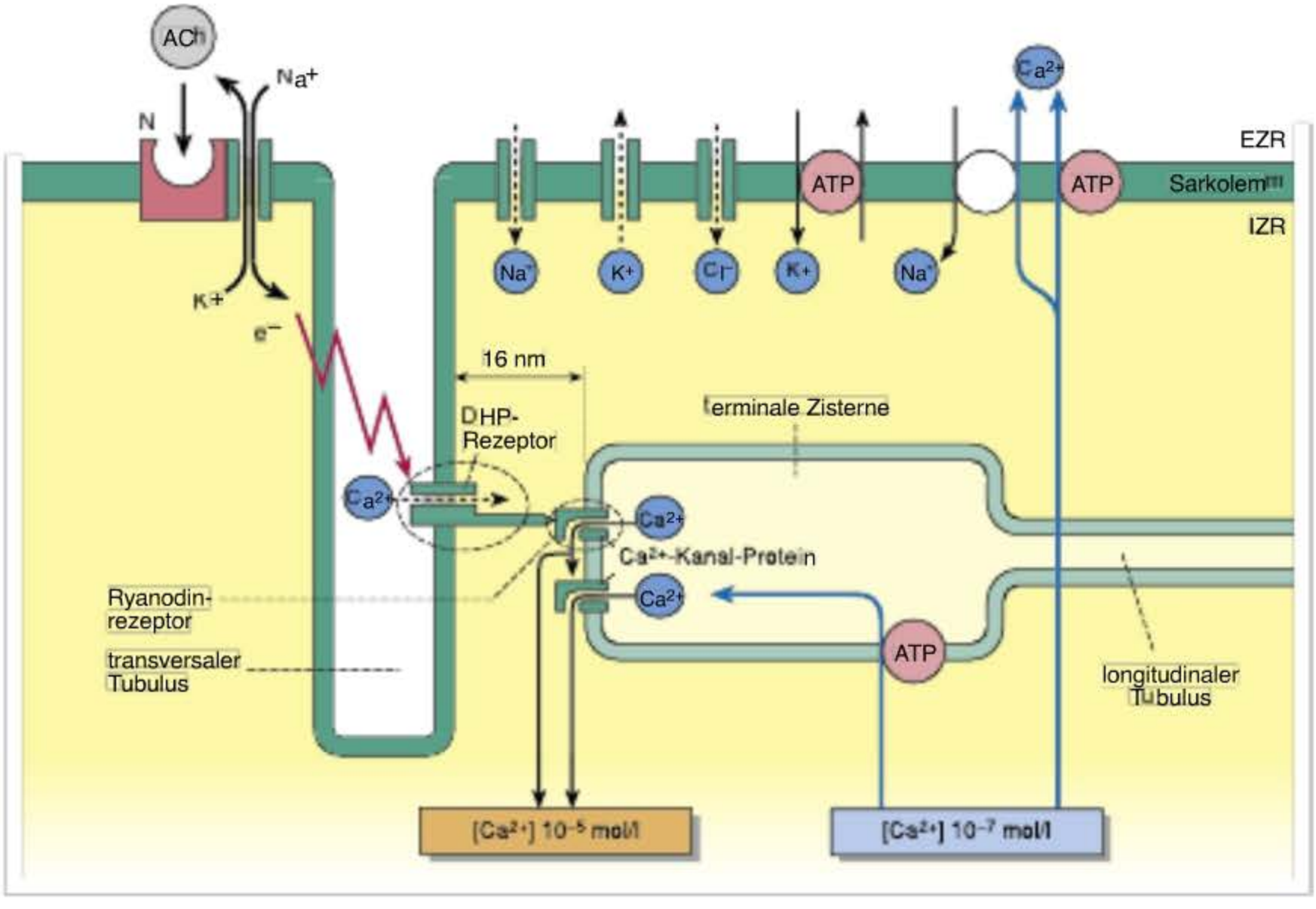


Abb. 4.9 Elektromechanische Kopplung im quergestreiften Muskel (Schema). Gezeigt ist die Beziehung zwischen transversalem Tubulus und terminaler Zisterne des longitudinalen Tubulussystems des Skelettmuskels. Ein spannungsempfindliches Calciumkanalprotein der T-Tubulus-Membran interagiert mit Calciumkanalproteinen des SR und bewirkt, dass sich bei Depolarisation die Calciumkanäle der terminalen Zisterne öffnen. Das Sarkolemm enthält außer der Na^+-K^+-ATPase spannungsgesteuerte Natrium- und Kaliumkanäle. Kontrahierende Mechanismen sind orange dargestellt, relaxierende blau; IZR = Intrazellulärraum, EZR = Extrazellulärraum, DHP-Rezeptor = Dihydropyridin-Rezeptor.

Tab. 4.3 Geschwindigkeitsfaktoren für die Kontraktion und Relaxation quergestreifter Muskulatur.

Kontraktion	Relaxation
• Kopplung zwischen T-System und sarkoplasmatischem Retikulum • Ca^{2+}-Freisetzung aus dem sarkoplasmatischen Retikulum • Ca^{2+}-Diffusion zu den Myofilamenten • Ca^{2+}-Bindung an Troponin C • Querbrückenmechanismus	• Ca^{2+}-Wiederaufnahme ins sarkoplasmatische Retikulum • Lösen der Ca^{2+}-Bindung von Troponin C • Lösen der Querbrücken • Ca^{2+}-Transport über das Sarkolemm

MERKE

Intrazelluläres Ca^{2+} ist der wichtigste Trigger der Myosin-Aktin-Interaktion.

Kontraktion Von den Untereinheiten des Troponinkomplexes (s. o.) ist Troponin C der Calciumsensor, während das Troponin I der eigentliche Schalter im Kontraktionsprozess des Sarkomers ist. Sind alle Ca^{2+}-Bindungsstellen von TnC besetzt, hat dies eine komplexe Konformationsänderung des Troponinkomplexes zur Folge: Troponin I bewegt sich von seiner inhibitorischen Position auf dem Aktinfilament weg; über Troponin T wird dies an Tropomyosin weitergeleitet, welches auf den Aktinfilamenten verlagert wird (➤ Abb. 4.10). Dadurch wird eine Region der Aktinmonomere freigelegt, an die Myosinköpfe binden können: Die Myosin-ATPase-Aktivität wird aktiviert und eine Kontraktion ausgelöst. Bei Erschlaffung werden die myosinaktivierenden Stellen durch Tropomyosin blockiert. Diese Vorgänge verlaufen in quergestreiften Zuckungsfasern außerordentlich rasch. Schon innerhalb von etwa 5 ms nach Stimulation eines Muskels ist das zytosolische Ca^{2+} angestiegen, und das Tropomyosin hat seine Position verändert, die Myosinköpfe heften bereits nach etwa 7 ms an das Aktin, und Spannung wird nach etwa 10 ms erzeugt.

Relaxation Wenn die zytosolische Ca^{2+}-Konzentration abnimmt, relaxiert der Muskel wieder (➤ Tab. 4.3). Die Ca^{2+}-Konzentration wird auf 2 Wegen reduziert (➤ Abb. 4.9):

- Ca^{2+}-Pumpen im SR transportieren Ca^{2+} aus dem Zytosol in das Lumen des SR,
- Ca^{2+}-Pumpen im Sarkolemm transportieren Ca^{2+} aus dem Zytosol in die extrazelluläre Flüssigkeit.

Einer dieser Ca^{2+}-Transporter ist eine **ATP-abhängige Calciumpumpe,** die nach einem ähnlichen Mechanismus arbeitet

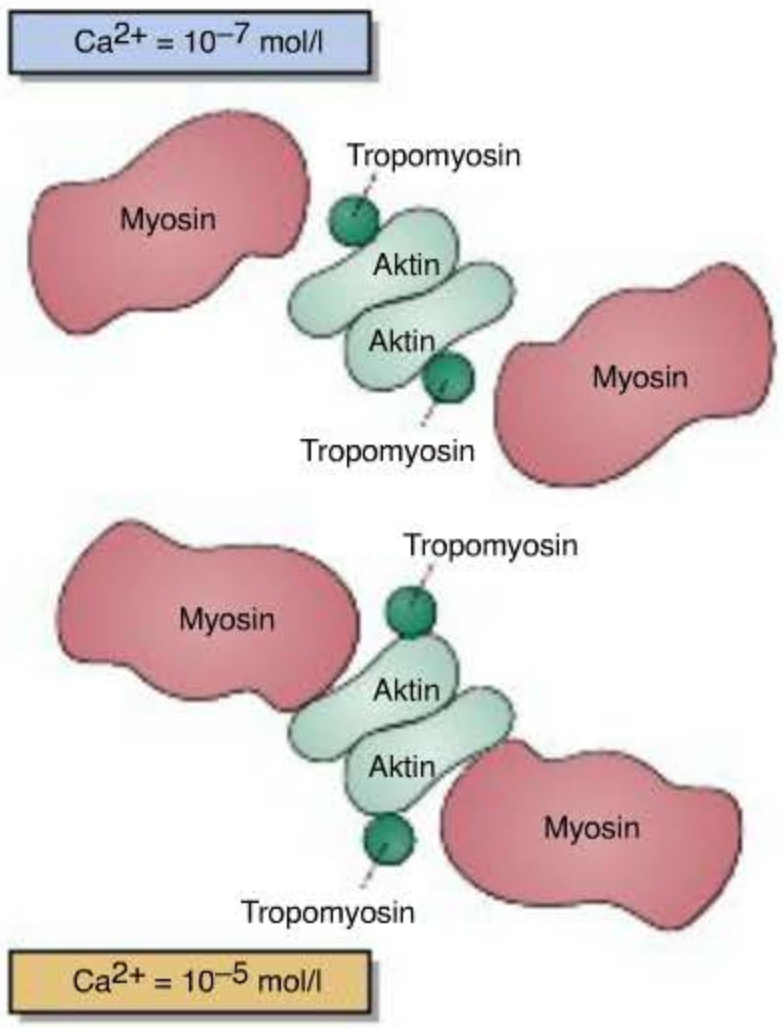


Abb. 4.10 Aktivierung der kontraktilen Filamente. Querschnitt durch das dünne Filament (Aktin und Tropomyosin) und das Myosinfragment des schweren Meromyosins mit dem Myosinkopf [4.5]. Oben: niedrige Ca^{2+}-Konzentration, relaxierter Zustand. Tropomyosin befindet sich in einer Position, die nur eine schwache Bindung zwischen Aktin und Myosin erlaubt. Unten: hohe Ca^{2+}-Konzentration, kontrahierter Zustand. Nach Ca^{2+}-Wirkung an Troponin C ändert sich die Position von Tropomyosin an der Oberfläche des Aktins. Damit wird eine starke Bindung zwischen Aktin und Myosin für den zu vollziehenden Kraftstoß möglich.

wie die des SR. Der andere Transporter ist ein **Na^+/Ca^{2+}-Austauscher,** der die Energie des Gradienten für Na^+-Ionen über das Sarkolemm nutzt, um Ca^{2+} zu transportieren. Der Gradient für die Na^+-Ionen wird durch die Na^+-K^+-ATPase erzeugt.

Elektrophysiologie des Skelettmuskels

Neuromuskuläre Endplatte

Morphologie Kurz vor Erreichen eines Skelettmuskels zweigt sich das Axon des innervierenden α-Motoneurons in mehrere Äste auf und versorgt jede Muskelfaser mit einer motorischen Endplatte (➔ Abb. 4.11). Die Äste des α-Motoneurons bilden einen traubenförmigen Endbaum (Telodendron) und sind von marklosen Gliazellen (Teloglia) umhüllt. Die Endkolben des Telodendrons bilden die präsynaptischen Elemente. Sie liegen in muldenartigen Vertiefungen der Muskelzelle, enthalten Mitochondrien und zahlreiche Vesikel mit dem Transmitter Acetylcholin. Die postsynaptische Membran ist die Plasmamembran der Muskelfaser, die im Bereich der Kontakte mit den Endkolben in Falten gelegt ist (subneuraler Faltenapparat), welche die postsynaptische Oberfläche erheblich vergrößern.

Transmitterfreisetzung Bei Depolarisation des Motoneurons der Vorderhornzelle werden potenzialgesteuerte Calciumkanäle geöffnet, über die Ca^{2+} in die präsynaptische Endigung strömt. Es triggert das Verschmelzen der synaptischen Vesikel mit der präsynaptischen Membran, und ACh wird in den synaptischen Spalt freigesetzt (➔ Kap. 2.4.2). Jede aktive Zone liegt einer postsynaptischen Falte gegenüber. Am Rande dieser Falten befinden sich die **nikotinischen ACh-Rezeptoren** (➔ Abb. 4.11) mit einer Dichte von etwa 10 000 Rezeptoren pro μm^2 (muskarinische ACh-Rezeptoren s. ➔ Kap. 18.1.1).

MERKE

Jeder präsynaptische Endkolben umfasst:
- synaptische Vesikel, die jeweils etwa 10 000 Moleküle ACh enthalten,
- eine aktive Zone, d. h. eine spezialisierte Membran zur Transmitterfreisetzung, und
- potenzialgesteuerte Calciumkanäle.

Die ACh-Konzentration im synaptischen Spalt wird durch 2 Mechanismen rasch gesenkt:
- ACh wird durch eine Acetylcholinesterase, die in der Basalmembran lokalisiert ist, hydrolytisch in Cholin und Acetat gespalten,
- ACh diffundiert aus dem synaptischen Spalt (➔ Kap. 2.4.2).

Endplatten- und Aktionspotenzial ACh diffundiert zur postsynaptischen Membran und wird dort durch die spezifischen nikotinischen ACh-Rezeptoren gebunden. Durch diese Bindung öffnen sich ligandengesteuerte Kationenkanäle, durch die Na^+ einströmt und K^+ ausströmt. Es entsteht ein Endplattenpotenzial, das sich elektrotonisch ausbreitet und ein Muskelaktionspotenzial zur Folge hat (s. u.).

Klinik Blockade der neuromuskulären Erregungsübertragung

Neuromuskuläre Relaxation Prinzipiell ist die Blockade der Erregungsübertragung sowohl präsynaptisch (Blockade der ACh-Freisetzung, s. u.) als auch postsynaptisch (Blockade der neuromuskulären Endplatte, s. u.) möglich. Die Entwicklung von Pharmaka, die die neuromuskuläre Endplatte blockieren, war ein entscheidender Fortschritt für die operative Medizin, weil dadurch unwillkürliche, reflektorische Muskelkontraktionen während einer Operation ausgeschaltet sind (➔ Tab. 4.4). Die am ZNS wirkenden Anästhetika können somit sehr niedrig dosiert werden, sodass sie nur noch das Bewusstsein und die Schmerzempfindung unterdrücken. Die Nebenwirkungen auf die Herz-Kreislauf-Funktion werden erheblich vermindert. Allerdings muss der Patient künstlich beatmet werden, da die Muskelrelaxanzien auch die neuromuskuläre Erregungsübertragung in der Atemmuskulatur blockieren.

Präsynaptische reversible Blockade Das Gift der Botulinus-Bakterien (Vorkommen in verdorbenem rohem Fleisch und

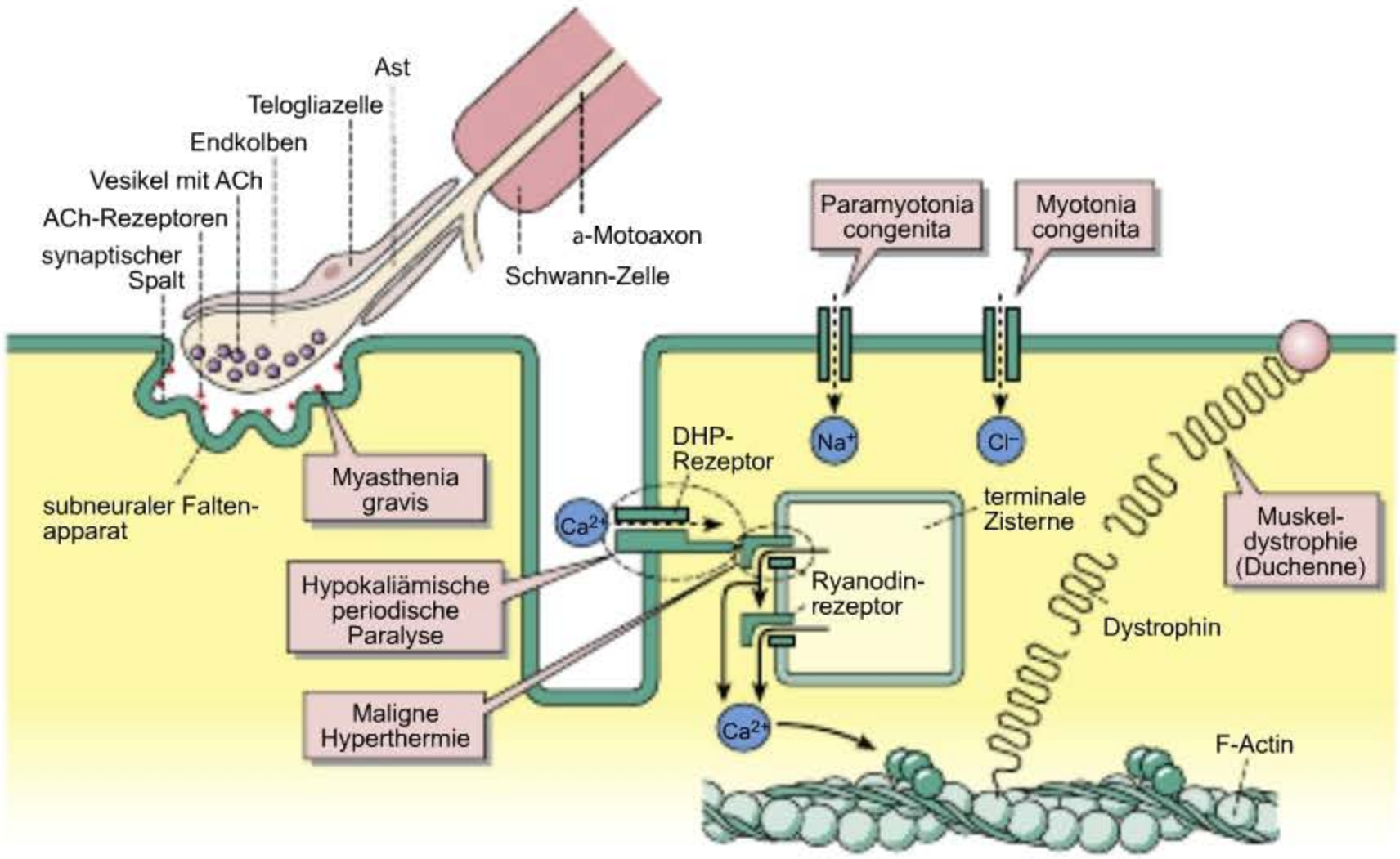


Abb. 4.11 Pathophysiologie des muskulären Systems vor dem Hintergrund der neuromuskulären Endplatte (Myasthenia gravis), der Ionenkanäle des Sarkolemms bzw. des sarkoplasmatischen Retikulums (Paramyotonia congenita, Myotonia congenita, hypokaliämische Paralyse, maligne Hyperthermie) und des Zytoskeletts (Muskeldystrophie).

Tab. 4.4 Muskelrelaxanzien.

Typ	Prinzip	Eigenschaften
Nicht depolarisierende Muskelrelaxanzien		
Typ Curare	größere Affinität als ACh zum ACh-Rezeptor, dadurch kompetitive Verdrängung des ACh vom Rezeptor; keine Öffnung der Ionenkanäle, d. h. kein vermehrter Einstrom von Na^+ und Ausstrom von K^+ („elektrolytneutral")	• Curare ist eine Mischung pflanzlicher Toxine und wird von den südamerikanischen Indianern zur Jagd benutzt; die wirksame Substanz ist das d-tubo-Curarin; wird das Opfer getroffen, tritt augenblicklich eine Muskelrelaxation mit Atemstillstand ein • Antidot: Cholinesterasehemmer steigern die ACh-Konzentration im synaptischen Spalt, wodurch Curare wieder verdrängt wird
Depolarisierende Muskelrelaxanzien		
Typ Succinylcholin	größere Affinität als ACh zum ACh-Rezeptor; die Rezeptorkanäle werden längere Zeit geöffnet, zudem wird Succinylcholin durch die Cholinesterase nur langsam abgebaut; Folge: Dauerdepolarisation der Endplatte mit Inaktivierung der potenzialgesteuerten Natriumkanäle	• „nicht elektrolytneutral", d. h. Gefahr der Hyponatriämie und Hyperkaliämie • Anwendung nur bei Kurznarkosen
Typ Eserin, Neostigmin	Cholinesterasehemmer, die den Abbau von ACh verzögern; Folge: Dauerdepolarisation	• Nebenwirkungen wie bei Relaxanzien vom Succinylcholintyp • Antidot bei Curare und Behandlung der Myasthenia gravis

Konserven) blockiert die präsynaptische ACh-Freisetzung. Frühsymptom ist die Schwächung des Augenmuskels, die zu herabhängenden Augenlidern (Ptosis) führt. Unter experimentellen Bedingungen kann die ACh-Freisetzung auch durch den Entzug von Ca^{2+} und den Zusatz von Mg^{2+} verhindert werden.

Postsynaptische reversible Blockade Man unterscheidet verschiedene Typen von Muskelrelaxanzien:

- Nicht depolarisierende (Typ Curare) blockieren kompetitiv die nikotinischen ACh-Rezeptoren, ohne ein Aktionspotenzial auszulösen (s. u.).
- Depolarisierende (Typ Succinylcholin) und Cholinesterasehemmer (Typ Neostigmin) führen hingegen zu einer lang andauernden Depolarisation der Endplatte.

Postsynaptische irreversible Blockade Das Schlangengift Bungarotoxin bindet irreversibel an den ACh-Rezeptor. E605, ein Insektizid, ist ein Beispiel für die irreversible Hemmung der Cholinesterase. Auch andere cholinerge Synapsen, z. B. in den vegetativen Ganglien, werden außer Funktion gesetzt. Einige „Kampfgase" haben die gleiche Wirkung.

Endplattenpotenzial

Potenzialentstehung Acetylcholin bindet postsynaptisch an den nikotinischen ionotropen Acetylcholinrezeptor (5 Untereinheiten, selektive Aktivierung durch Nikotin, ➤ Kap. 2.4.2). Ionotrop bedeutet, dass bei Bindung der dem Rezeptor-Protein-Komplex innewohnende (intrinsische) Ionenkanal öffnet. Dieser rezeptorgesteuerte Ionenkanal lässt verschiedene Kationen passieren. Es bildet sich eine depolarisierende Membranpotenzialänderung, das Endplattenpotenzial, EPP (➤ Abb. 4.12). Sein Anstieg dauert 1–2 ms, der Abfall 5–20 ms, seine Amplitude beträgt ca. 50 mV (➤ Tab. 4.5).

Elektrotonische Ausbreitung Wird das EPP in verschiedenen Abständen von der Endplatte registriert, so ist seine Amplitude umso kleiner und sein Anstieg und Abfall umso langsamer, je weiter die Ableitstelle von der Endplatte entfernt liegt. Dies ist ein eindeutiges Zeichen für eine elektrotonische Ausbreitung des EPP vom Ort seiner Entstehung, dem subsynaptischen Faltenapparat.

Miniaturendplattenpotenziale Darüber hinaus können in der unerregten Muskelfaser in unmittelbarer Umgebung der Endplatte bei intrazellulärer Messung kurz dauernde und in unregelmäßigen Zeitabständen auftretende Depolarisationen beobachtet werden. Im Zeitverlauf ähneln sie dem EPP, haben jedoch eine wesentlich kleinere Amplitude (1–2 mV, ➤ Abb. 4.12). Ob diese Miniaturendplattenpotenziale (mEPP) eine physiologische Relevanz haben, ist ungeklärt. Ein mEPP beruht auf der spontanen Freisetzung einer kleinen Menge (Quantum, möglicherweise identisch mit dem Inhalt eines Vesikels) von Acetylcholin, während das überschwellige Endplattenpotenzial dem simultanen Auftreten einer großen Zahl von mEPP entspricht.

Muskelaktionspotenzial

Das elektrotonisch fortgeleitete EPP aktiviert **spannungsgesteuerte Natrium- und Kaliumkanäle**, die sich in der gesamten Muskelmembran außerhalb der Endplattenregion befinden. Dadurch wird ein **Muskelaktionspotenzial** generiert (➤ Abb. 4.12, ➤ Tab. 4.5), dessen Amplitude erheblich größer ist (ca. 130 mV) als die des EPP. Beim Skelettmuskel dauert das Aktionspotenzial ca. 10 ms (➤ Abb. 4.12 und ➤ Abb. 4.20). Es ist somit länger als das des peripheren Nervs (ca. 1 ms) und kürzer als das des Herzens (ca. 200 ms). Das Muskelaktionspotenzial wird kontinuierlich über das gesamte Sarkolemm und das T-System fortgeleitet und aktiviert die spannungsgesteuerten Dihydropyridinrezeptoren (s. o.).

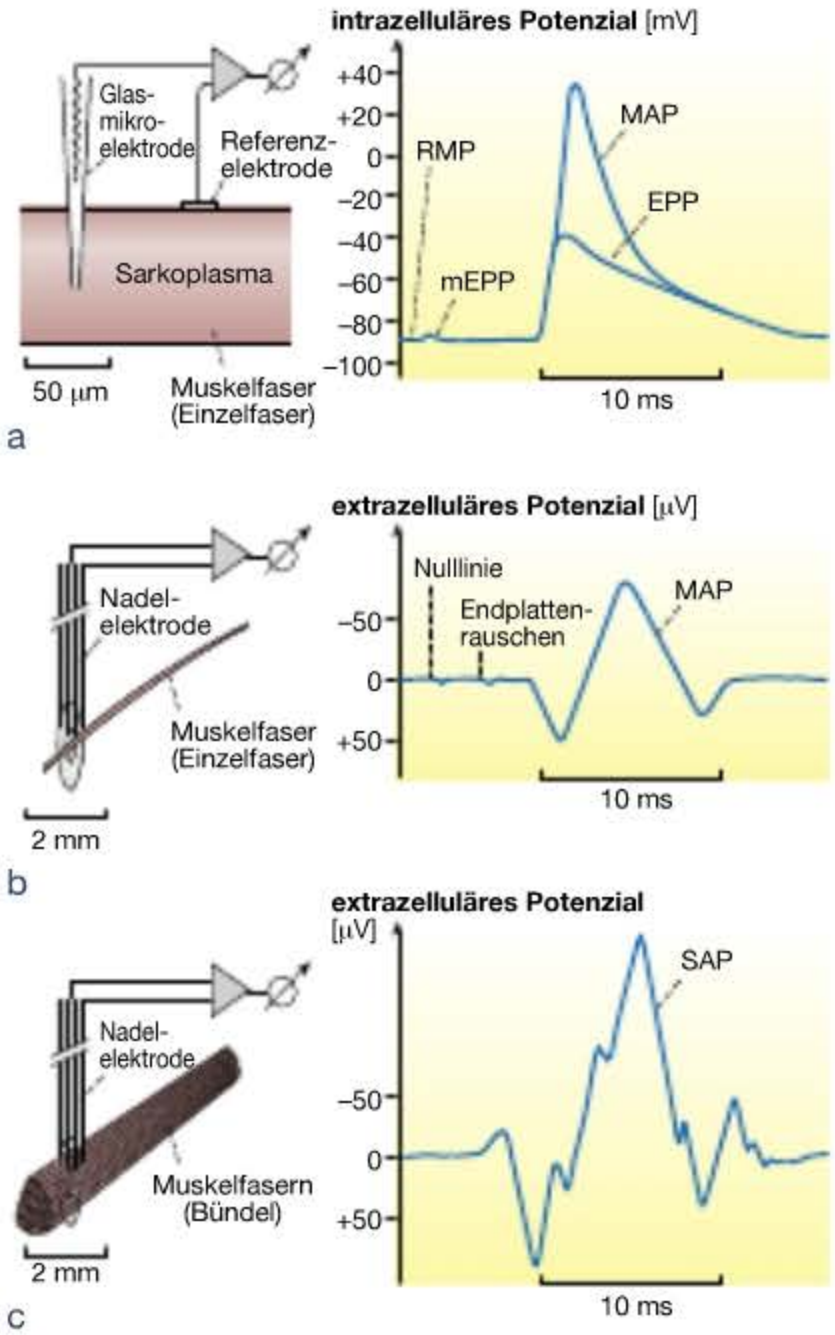


Abb. 4.12 Ableittechniken für Muskelaktionspotenziale. Im Gegensatz zur intrazellulären Registriertechnik wird bei der extrazellulären Methode mit einer Nadelelektrode in der Regel die Aktivität mehrerer Muskelfasern gemessen; RMP = Ruhemembranpotenzial, MAP = Muskelaktionspotenzial, EPP = Endplattenpotenzial, mEPP = Miniaturendplattenpotenzial, SAP = Summenaktionspotenzial.
a Intrazelluläre Ableittechnik mit Glasmikroelektrode an einer einzelnen Muskelfaser.
b Extrazelluläre Ableittechnik (Elektromyographie) mit Nadelelektrode an einer einzelnen Muskelfaser.
c Extrazelluläre Registrierung mit Nadelelektrode von Summenaktionspotenzialen aus mehreren Muskelfasern eines Bündels.

Tab. 4.5 Vergleich zwischen Endplatten- und Muskelaktionspotenzial.

Kriterium	Endplattenpotenzial	Muskelaktionspotenzial
Auslösung	unspezifischer Kationenkanal des Acetylcholinrezeptors	EPP aktiviert spannungsgesteuerte Natrium- und Kaliumkanäle
Amplitude	50 mV	130 mV
Dauer	5–20 ms	10 ms
Ausbreitung	elektrotonisch	Fortleitung über das Sarkolemm und das T-System

Klinik Erkrankungen des muskulären Systems

Eine krankhafte Muskelfunktion kann auf Störungen der Erregungsprozesse, des kontraktilen Apparats bzw. der Muskelzelle zurückgeführt werden (➔ Abb. 4.11).

Myasthenia gravis Kardinalsymptome dieser erworbenen Autoimmunerkrankung sind die Muskelschwäche und eine krankhafte Ermüdbarkeit unter Muskelarbeit, die sich in Ruhe bessert. An der postsynaptischen Membran werden Immunkomplexe (IgG und Komplement) abgelagert, es sind zu wenige nikotinische Acetylcholinrezeptoren vorhanden und zirkulierende Antikörper gegen den Acetylcholinrezeptor nachweisbar.

Hypokaliämische periodische Paralyse Periodische oder paroxysmale Lähmungen sind Folge einer gestörten elektrischen Membranstabilität. Es treten Lähmungsattacken auf (erstmals 6.–20. Lebensjahr, werden dann zunächst häufiger und heftiger, schwächen sich ab und bleiben im höheren Lebensalter aus), die durch kohlenhydratreiche Mahlzeiten oder Ruhe nach körperlicher Belastung ausgelöst werden können. Kohlenhydrate aktivieren über eine Insulinausschüttung die Na^+-K^+-ATPase der Zellmembran, die dann Kaliumionen in den Intrazellulärraum der Muskelfaser transportiert. Die dadurch bedingte Senkung der extrazellulären Kaliumkonzentration hyperpolarisiert bei normalen Muskelfasern die Membran, bei Patienten mit hypokaliämischer periodischer Paralyse wird sie jedoch depolarisiert. Ursächliches Gen ist die α_1-Untereinheit des Dihydropyridin(DHP)-Rezeptors.

Myotonia congenita Die Muskulatur relaxiert nur verzögert, was die Patienten als Steifigkeit empfinden (s. Patientenfallbeschreibung). Auch bei dieser Erkrankung ist die elektrische Membranstabilität der Muskelfaser gestört, wobei die Ursache eine verminderte Membranleitfähigkeit für Chloridionen ist. Dadurch reagieren die Muskelfasern auf kurze nervale Reize mit lang andauernden Aktionspotenzialsalven.

Paramyotonia congenita Auch diese Erkrankung geht mit einer verzögerten Muskelerschlaffung einher. Sie ist selten und häufiger autosomal-rezessiv als autosomal-dominant vererbt. Ursache ist eine Störung im Bereich der Natriumkanäle des Sarkolemms.

Maligne Hyperthermie Sie ist eine seltene, aber gefürchtete Narkosekomplikation. Die Symptomatik kann grundsätzlich von jedem Inhalationsnarkotikum ausgelöst werden. Die Körperkerntemperatur steigt bis über 43 °C an. Es kommt zu einer massiven aeroben und anaeroben Stoffwechselsteigerung mit Hyperkapnie (P_{CO2} bis über 100 mmHg), Lactatanstieg und einer entsprechend schweren Azidose. Die Patienten sind tachykard und tachypnoisch, der Puls ist arrhythmisch. Typisch sind auch Kontrakturen, insbesondere der Masseterspasmus als Frühzeichen. Der Erkrankung liegt ein Defekt des Ryanodinrezeptors zugrunde, sodass unter der Einwirkung bestimmter Narkosemittel die Schwelle für die Freisetzung von Ca^{2+}-Ionen aus dem sarkoplasmatischen Retikulum sinkt und vermehrt Ca^{2+} ins Myoplasma freigesetzt wird. Die erhöhte Calciumkonzentration aktiviert die Myosin-ATPase, die durch Spaltung von ATP den Kontraktionszyklus unterhält. Folge sind Kontrakturen und hoher Energieverbrauch sowie Wärmeproduktion.

Duchenne-Dystrophie Muskeldystrophien gehen mit einem fortschreitenden Abbau quergestreifter Muskulatur einher, d. h., die Muskulatur wird zunehmend atrophisch. Jenseits des 20. Lebensjahrs entwickelt sich eine lebensbegrenzende dilatative Kardiomyopathie mit verminderter Auswurffraktion und Herzrhythmusstörungen. Erschwerend wirkt die restriktive Ventilationsstörung durch Beteiligung der Atemmuskulatur. Die Lebenserwartung liegt selten über 25 Jahre. Ursache dieser X-chromosomal-rezessiv vererbten Erkrankung ist das Fehlen oder der hochgradige Mangel des Dystrophinproteins (➔ Tab. 4.2), d. h., es werden keine oder nur kurze Dystrophinfragmente gebildet, sodass ein unvollständiges sarkomerisches Zytoskelett entsteht und die Muskelfaser in ihrer mechanischen Funktion gestört ist.

Glykogenose V McArdle Bei dieser autosomal vererbten Erkrankung ist der innerhalb der Muskelzelle stattfindende Stoffwechsel gestört. Kardinalsymptom ist eine Belastungsintoleranz mit Muskelschmerzen, rascher Ermüdung und Steifigkeit. Die Beschwerden setzen meist im Jugendalter ein. Grundsätzlich kann jeder Muskel betroffen sein. So kann es z. B. beim Kauen in der Kaumuskulatur oder beim Gehen in den Beinen zu Schmerzen kommen. Ursache ist ein Mangel an Muskelphosphorylase, die normalerweise die äußeren Ketten des Glykogens um ein Glucosemolekül verkürzt. Daher ist zu wenig Glucose verfügbar, und es entsteht ein Energiedefizit bei Kurzzeitbelastung.

Elektromyographie

MERKE

Bei der Elektromyographie (EMG) werden elektrische Potenziale aus der Muskulatur registriert.

Oberflächenelektroden Die Potenzialregistrierung ist durch Elektroden möglich, die auf der Hautoberfläche angebracht werden. Sie erlauben jedoch keine exakte Untersuchung einzelner motorischer Einheiten, keine Differenzierung zwischen eng benachbarten Muskeln und keine Ableitung aus tiefer gelegenen Muskeln. Oberflächenelektroden benutzt man daher vor allem zur Untersuchung der Leitungsgeschwindigkeit von Aktionspotenzialen, bei Reflexstudien (Hoffmann-Reflex, M-Welle und H-Welle) und bei der Aufzeichnung der Erregungsmuster mehrerer Muskeln während gezielter Bewegungsabläufe, um die intramuskuläre Koordination einzuschätzen (kinesiologische Untersuchungen).

Nadelelektroden Für klinische Untersuchungen werden konzentrische Nadelelektroden (➔ Abb. 4.12) verwendet. Sie bestehen aus einem feinen Platindraht, der von einer Isolationsschicht umgeben und in eine Kanüle mit einem Außendurchmesser < 1 mm eingelassen ist. Die Kanülen werden durch die Haut in den zu untersuchenden Muskel eingestochen – die

Spitze der eingestochenen Nadelelektrode liegt dann extrazellulär zu den Muskelfasern. Der Draht dient als differente, der Kanülenschaft als indifferente Elektrode. Die Registrierung wird auf dem Bildschirm eines Oszilloskops aufgezeichnet. Die Amplituden der extrazellulär registrierten Potenziale sind deutlich kleiner als die Amplituden entsprechender intrazellulär registrierter Potenziale (➢ Abb. 4.12). Die Technik der intrazellulären Potenzialableitung ist jedoch in vivo nicht möglich, da sie den Einsatz von Mikroelektroden erfordert.

MERKE

Im Ableitbereich der Nadelelektrode liegen in der Regel 15–20 Muskelfasern einer motorischen Einheit. Gleichzeitig können 5–10 verschiedene motorische Einheiten erfasst werden. Daher stellen die abgeleiteten Muskelaktionspotenziale in der Regel **Summenaktionspotenziale** dar. Den unregelmäßig auftretenden Miniaturendplattenpotenzialen (s. o.) entspricht im Elektromyogramm eine unruhige Null-Linie, die als **Endplattenrauschen** bezeichnet wird.

Muskeltonus Im tiefen Schlaf lassen sich von den Skelettmuskeln keine Aktionspotenziale ableiten. Im Wachzustand finden sich aber auch beim liegenden und erst recht beim sitzenden oder stehenden Menschen fortdauernd asynchron auftretende Aktionspotenziale in zahlreichen Muskeln, vor allem in solchen, die der Aufrechterhaltung der normalen Gelenkstellung des Körpers dienen: Bewegungen sind dabei nicht sichtbar, nur die Haltung wird verstärkt. Dieser aktive Spannungszustand der Muskulatur wird als Tonus bezeichnet. Bei geistiger Arbeit und affektiver Erregung nimmt dieser Tonus reflektorisch zu (was im EMG deutlich erkennbar ist), und der Energieumsatz ist erhöht.

Muskelkontraktion Bei willkürlicher Kontraktion des Muskels steigt mit zunehmender Muskelkraft die Frequenz der Aktionspotenziale an: einerseits durch Zunahme der Entladungsfrequenz an jeder einzelnen motorischen Einheit, andererseits durch die Rekrutierung von immer mehr motorischen Einheiten. Dabei überlagern sich die Summenaktionspotenziale zu einem **Interferenzmuster.**

Gelenkbewegung

Eine Bewegung auf eine neue Gelenkstellung entsteht durch die abgestimmte Aktion synergistischer bzw. antagonistischer Muskelgruppen (➢ Abb. 4.13). Zuerst nimmt die EMG-Aktivität der Antagonisten ab (Spur 4), wodurch das Gelenk für die neue Bewegungsrichtung freigegeben wird. Daran schließt sich die Aktivierung der Agonisten an (Spur 5). Ein starker Aktivierungsimpuls startet die Bewegung zur neuen Position (Spur 1; Zunahme von Beschleunigung, Spur 3, und Geschwindigkeit, Spur 2). Die Agonistenaktivierung geht nach dem Impuls zurück, wodurch zuerst die Beschleunigung und dann die Bewegungsgeschwindigkeit abnimmt. Diese Abnahme der Agonistenaktivierung wird unterstützt durch eine Aktivierung der Antagonisten, die ein Überschießen über die Zielposition hinaus verhindert. Das genaue Erreichen der Zielposition wird von einer erneuten Agonistenaktivierung realisiert. Das glatte

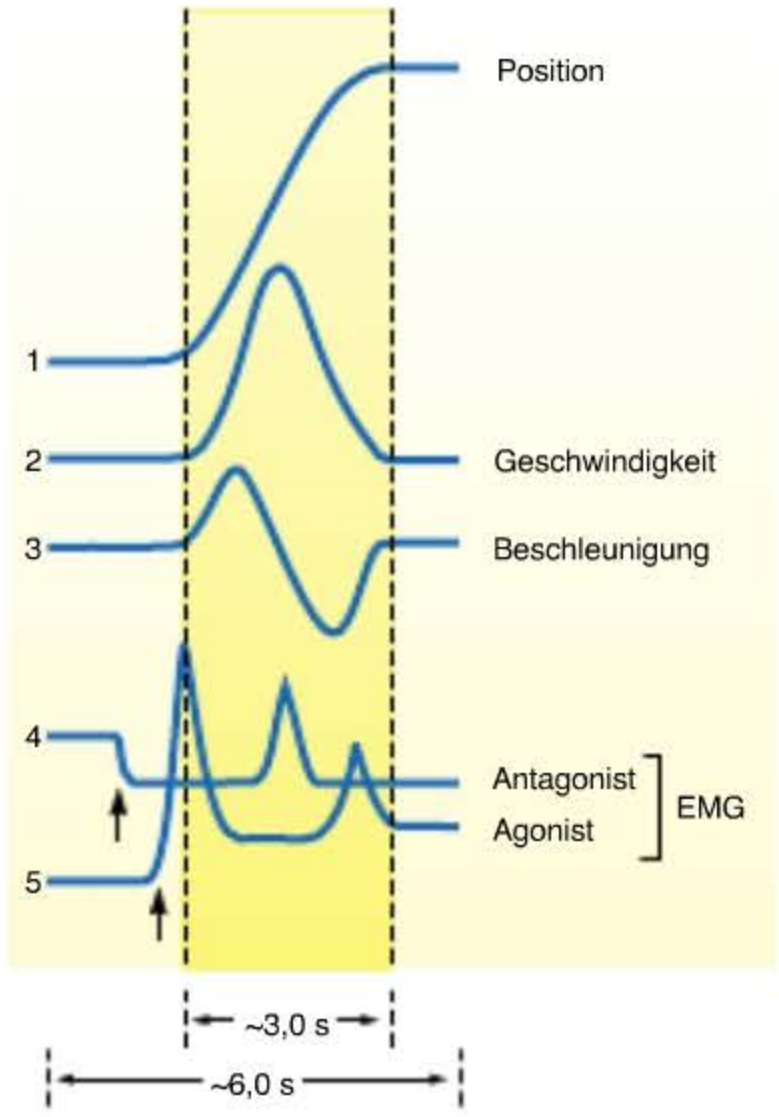


Abb. 4.13 Gelenkbewegung durch abgestimmte Aktivierung synergistischer und antagonistischer Muskelgruppen. Die oberste Kurve (Spur 1) zeigt die Änderung der Gelenkstellung bei Bewegung von einer Position zu einer anderen. Die Kurven 2 und 3 geben die Geschwindigkeit und Beschleunigung dieser Gelenkbewegung wieder. Die EMG-Ableitungen (4 und 5) geben die elektrische Aktivität eines zur Bewegung agonistischen (Kurve 5) und eines antagonistischen (Kurve 4) Muskels wieder. Die Pfeile zeigen den Beginn der Aktivitätsänderungen im EMG an (Antagonist: Hemmung; Agonist: Aktivierung). Das triphasische EMG-Muster (Aktivierung Agonist-Antagonist-Agonist) ist typisch für eine mittelschnelle, aber durch sensorische Rückmeldung kontrollierte Bewegung [4.6].

Bewegungsprofil zur neuen Position (Spur 1) entsteht also durch eine komplexe Aktivierung und Deaktivierung aller Muskeln, die das betreffende Gelenk umspannen. Charakteristisch dafür ist ein **triphasisches Aktivierungsmuster** im EMG der entsprechenden Muskelgruppen (Agonist-Antagonist-Agonist).

Klinik Elektrodiagnostik am Muskel

Myogene oder neurogene Störung? Erkrankungen der Muskeln können oft nur schwer von Erkrankungen der Nerven unterschieden werden. Neurophysiologische Untersuchungen wie die Elektroneurographie (wird hier nicht besprochen) und das EMG sollen die Fragen beantworten helfen, ob:

- das neuromuskuläre System zentral, peripher, an Nerv, Synapse oder Muskel, an Axon oder Myelinscheide geschädigt ist,
- die Erkrankung akut, chronisch oder rezidivierend ist.

Beim EMG können die Analyse der Konfiguration von Aktionspotenzialen einzelner motorischer Einheiten und die Aus-

wertung des Interferenzmusters der Summenaktionspotenziale wichtige Hinweise liefern.

Myopathie Bei einer Myopathie verringern sich sowohl die Zahl der Muskelfasern pro motorischer Einheit als auch die Zahl motorischer Einheiten. Daher haben die Aktionspotenziale motorischer Einheiten häufig eine verminderte Amplitude, eine verkürzte Dauer einzelner Anteile der Summenaktionspotenziale und eine vermehrte Polyphasie. Vermehrte Polyphasie bedeutet, dass die Potenziale anstelle der normalen di- oder triphasischen Konfiguration (Abb. 4.12) eine größere Zahl von Durchgängen durch die Null-Linie des EMG zeigen. Um eine bestimmte Muskelkraft bei Willkürinnervation zu erreichen, muss ein myopathisch erkrankter Muskel mehr motorische Einheiten rekrutieren als ein gesunder Muskel, da die Kraftentwicklung der Einzeleinheit durch die Myopathie reduziert ist. Daher tritt ein Interferenzmuster schon bei relativ geringer Kraftentwicklung auf.

Neuropathie Komplexer sind die Verhältnisse bei einer Neuropathie, da der Muskel völlig denerviert, teilweise denerviert oder schon reinnerviert sein kann. So kann die oben beschriebene Konfiguration der Aktionspotenziale bei einer Myopathie durchaus auch für eine frische Reinnervation sprechen.

Alle genannten Zeichen sind also allein weder absolut kennzeichnend noch obligat für Myopathien oder Neuropathien!

044 Fall: Elektromyografie des Skelettmuskels

Muskelfasertypen

Einteilung

Für die unterschiedlichen Aufgaben der Muskulatur gibt es auch verschiedene Typen von Muskelfasern (➤ Tab. 4.6, ➤ Abb. 4.14):

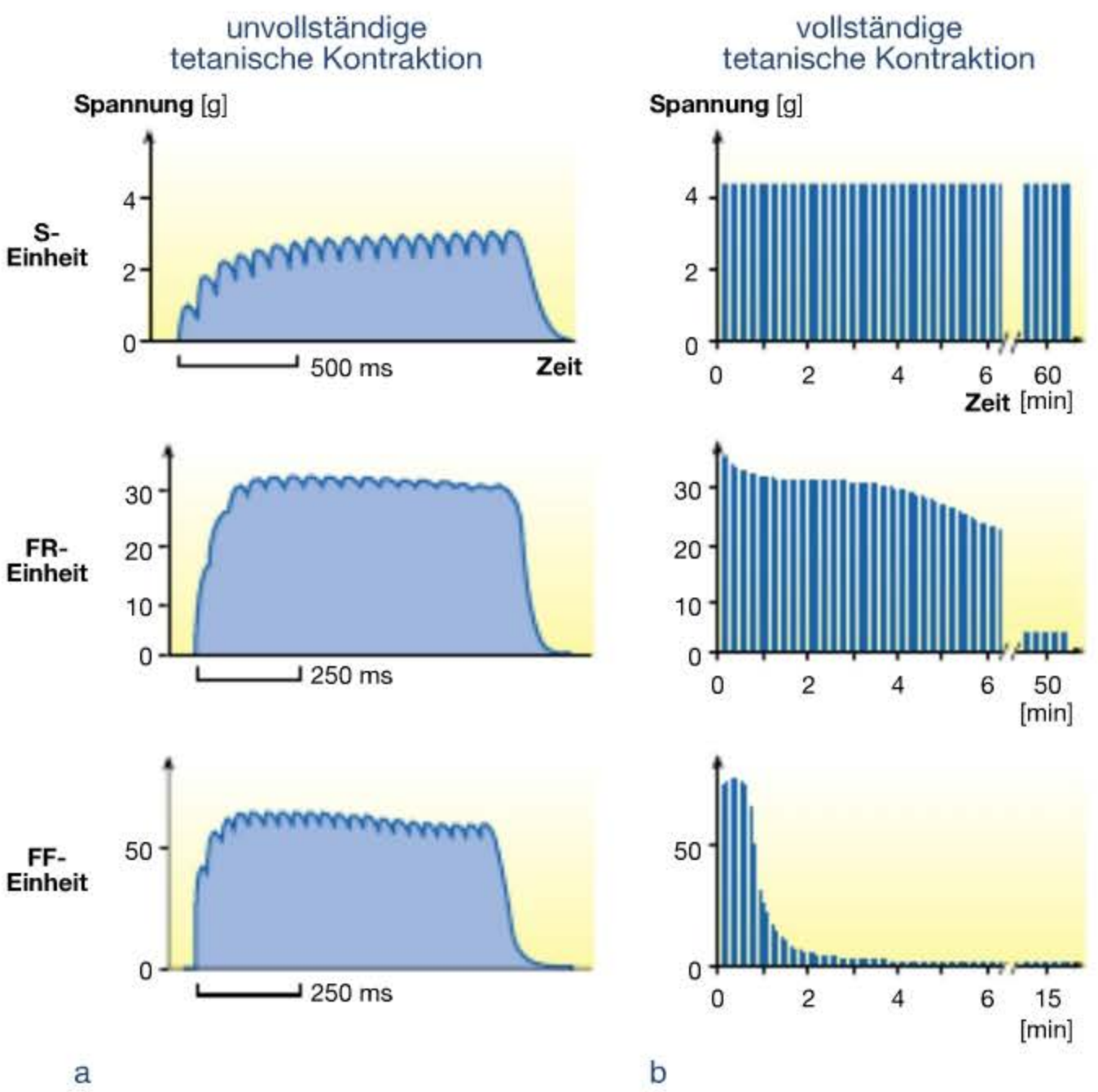


Abb. 4.14 Charakteristika von Muskelfasertypen bezüglich Kontraktion und Ermüdung. Originalregistrierungen isometrischer Kontraktionen einer Typ-S-Faser (oben), einer Typ-FR-Faser (Mitte) und einer Typ-FF-Faser (unten) eines M. triceps surae (Katze). Die Kontraktionen wurden durch elektrische Reizung der jeweiligen Motoneurone ausgelöst.
a Auslösung einer unvollständigen tetanischen Kontraktion bei schneller Zeitschreibung.
b Auslösung von vollständigen tetanischen Kontraktionen mit einer Dauer von jeweils 330 ms über sehr lange Zeit. Im Typ S bleibt die Kontraktionskraft über 60 min hinaus unverändert (keine Ermüdung), im Typ FR ermüdet die Kontraktionskraft mit einem langsamen Zeitgang, und im Typ FF ermüdet die Kontraktionskraft bereits nach 4 min [4.7].

Tab. 4.6 Typen der Skelettmuskeln mit Eigenschaften der motorischen Einheiten und der Skelettmuskelfasern; S(I)= langsame Zuckungsfasern, FR(IIA)= schnelle und langsam ermüdbare Zuckungsfasern, FF(IIB)= schnelle, aber schnell ermüdbare Zuckungsfasern.

	S(I)	FR(IIA)	FF(IIB)
Motorische Einheiten			
Kontraktionsform	langsame Zuckung	schnelle Zuckung	schnelle Zuckung
tetanische Kraftentwicklung [mN]	10–130	50–550	300–1300
Anstieg der Einzelzuckung [ms]	58–110	30–55	20–47
tetanische Fusionsfrequenz [Hz]	10–20		50–200
Axonleitgeschwindigkeit [m/s]	75–99	84–113	85–114
Ermüdbarkeit	gering	mittel	rasch
Skelettmuskelfasern			
Farbe	rot	rosa/rot	weiß
Kapillarversorgung	dicht	dicht	gering
Stoffwechsel	oxidativ	glykolytisch und oxidativ	glykolytisch
Gehalt an Mitochondrien	reichlich	reichlich	gering
Phosphorylaseaktivität	niedrig	hoch	hoch
Myoglobingehalt	hoch	hoch	gering
Lactatdehydrogenaseaktivität	niedrig	mittel oder hoch	hoch
Succinatdehydrogenaseaktivität	hoch	mittel	niedrig

- **Typ-S-Fasern** („slow"), auch Gruppe-I-Einheiten genannt, entwickeln bei Einzelzuckungen und tetanischen Kontraktionen eine geringe Kontraktionskraft. Der Kraftanstieg ist langsam. Die Kontraktionskraft kann über lange Zeit aufrechterhalten werden, da die Muskelfasern aufgrund ihrer Enzymausstattung einen aeroben Stoffwechsel besitzen.
- **Typ-FR-Fasern** („fast, fatigue-resistant"), auch als Gruppe-IIA-Fasern bezeichnet, entwickeln bei Einzelzuckungen und tetanischen Kontraktionen eine mittlere Kontraktionskraft. Sie kontrahieren sehr schnell. Die Kontraktionskraft kann über lange Zeit aufrechterhalten werden, da in den Muskelfasern die metabolischen Eigenschaften des aeroben und anaeroben Stoffwechsels miteinander kombiniert sind.
- **Typ-FF-Fasern** („fast, fast-fatigable"), auch Gruppe-IIB-Fasern genannt, entwickeln bei Einzelzuckungen und tetanischen Kontraktionen eine hohe Kontraktionskraft. Der Kraftanstieg ist sehr schnell. Bei lang anhaltenden Kontraktionen ermüden sie rasch, da sie einen niedrigen oxidativen Stoffwechsel aufweisen.

Das ZNS aktiviert die unterschiedlichen motorischen Einheiten gezielt, und zwar bewegungsabhängig und aufgabenspezifisch (➤ Tab. 4.6). Bei Kontraktionen, die nur eine geringe Kraft erfordern (z. B. Stehen), werden nur die Typ-S-Fasern (und einige Typ-FR-Fasern) aktiviert. Für höhere Kontraktionskräfte (z. B. Gehen, Laufen) wird ein größerer Anteil vom Typ FR in Aktion gebracht. Bei Bewegungen mit hoher Kontraktionskraft werden zusätzlich Fasern vom Typ FF mobilisiert.

045 Text: Entwicklung der Muskelfasertypen

Unterschiede

Funktionelle Unterschiede Langsame und schnelle Muskelfasern unterscheiden sich in mehreren Punkten:

- Die Geschwindigkeit der Kraftentwicklung sowohl am Anfang als auch am Ende einer Kontraktion ist bei den schnellen Fasern um den Faktor 2–4 schneller.
- Die intrazelluläre Calciumkonzentration steigt bei den schnellen Fasern ungefähr 3-mal schneller an.
- Die Aufstrichgeschwindigkeit des Aktionspotenzials, d. h. die Depolarisation, ist bei den schnellen Fasern schneller.

ATP-Bedarf Die unterschiedliche Verkürzungsgeschwindigkeit schneller und langsamer Muskelfasern spiegelt sich sowohl in der Aktin-Myosin-ATPase-Aktivität als auch in der Querbrückenkinetik. Eine höhere Geschwindigkeit der Kontraktion erfordert eine größere Geschwindigkeit des Filamentgleitens, d. h. der Anheftung und des Loslassens der Querbrücken und der ATP-Spaltung. Schnelle Muskeln arbeiten daher nicht mehr ökonomisch, wenn sie Haltearbeit verrichten müssen: ATP wird dann schneller gespalten, als es benötigt wird. Entsprechend ist auch die Wärmeproduktion bei gleicher Spannungsentwicklung z. B. beim M. extensor digitorum longus 3-mal größer als beim M. soleus.

MERKE

Energieproduktion und Geschwindigkeit der Kontraktion sind miteinander korreliert, da die Kontraktionsgeschwindigkeit von der Aktin-Myosin-ATPase-Aktivität abhängt.

Die maximale isometrische Kraft bei der tetanischen Kontraktion (s. u.) ist jedoch bei schnellen und langsamen Muskelfasern gleich (ca. 19–21 N/cm^2).

Muskelmechanik

Kontraktionsformen

MERKE

Bei einem überschwelligen Reiz verkürzt sich die quergestreifte Muskulatur oder entwickelt eine Spannung, wenn sie an der Verkürzung gehindert wird. Dieser Vorgang wird als **Muskelzuckung** bezeichnet.

Fünf verschiedene Arten von Muskelzuckungen können unterschieden werden (➤ Abb. 4.15):

- **Isotonische Muskelzuckung:** Ein Muskel zuckt isotonisch, wenn er sich bei unveränderter Spannung, also z. B. bei Belastung durch ein frei zu hebendes Gewicht, verkürzen kann.
- **Isometrische Muskelzuckung:** Ein Muskel arbeitet isometrisch, wenn er an den Enden festgehalten wird, also bei unveränderter Länge nur Spannung entwickelt.
- **Auxotonische Muskelzuckung:** Unter natürlichen Bedingungen wird ein Muskel weder isotonisch noch isometrisch tätig sein, sondern gleichzeitig seine Länge und seine Spannung ändern. Er vollführt dann eine auxotonische Kontraktion.
- **Unterstützungszuckung:** Wenn ein zu hebendes Gewicht nicht frei am Muskel hängt, sondern auf einer Unterlage ruht, wird der Muskel zunächst isometrisch arbeiten. Erst dann, wenn er das Gewicht durch die entwickelte Spannung heben kann, wird er sich isotonisch verkürzen. Man spricht in diesem Fall von einer Unterstützungszuckung. In dieser Weise arbeitet z. B. die Muskulatur der Herzkammern: Sie kontrahiert sich zunächst isometrisch und kann sich erst verkürzen, wenn die von ihr erzeugte Spannung groß genug ist, um den diastolischen Druck in der Aorta bzw. in der A. pulmonalis zu überwinden und das Blut auszuwerfen (➤ Kap. 8.3).
- **Anschlagszuckung:** Gewissermaßen das Gegenstück zur Unterstützungszuckung ist die Anschlagszuckung: Ein frei am Muskel hängendes Gewicht wird zunächst isotonisch gehoben, bis es an einem Anschlag festgehalten wird, sodass die weitere Kontraktion isometrisch erfolgt.

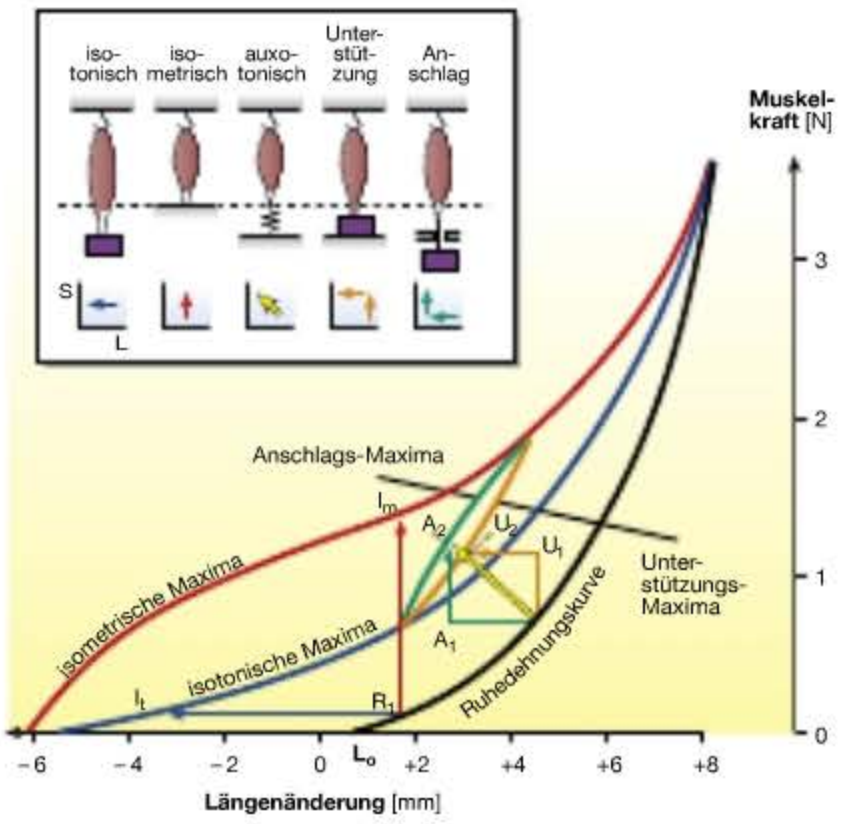


Abb. 4.15 Muskelmechanik.
Kasten: verschiedene mögliche Arbeitsbedingungen des Muskels (Schema); gestrichelte Linie = Länge des ruhenden, unbelasteten Muskels, S = Spannung, L = Länge [4.8].
Unten: Kraft-Länge-Diagramm eines isolierten Skelettmuskels des Frosches; weitere Erläuterungen s. Text [4.9].

Abhängigkeit der Kontraktionskraft von der Muskellänge

Ruhedehnungskurve Der ruhende Muskel zeigt ein typisches mechanisches Verhalten bei Änderungen seiner Länge (➤ Abb. 4.15): Wird ein isolierter Muskel mit Gewichten belastet, d. h. gedehnt, nimmt seine Länge erst stärker, dann schwächer zu (Ruhedehnungskurve). L_0 ist die Basislänge ohne dehnende Kraft.

MERKE

Die Ruhedehnungskurve gibt die passive Dehnbarkeit des ruhenden Muskels wieder: Mit zunehmender Dehnung des Muskels muss eine immer größere Kraft aufgewendet werden, um ihn noch weiter dehnen zu können.

Der Dehnungswiderstand des Gesamtmuskels ist überwiegend durch elastische Elemente bedingt (Titin, Sarkolemm und Bindegewebe), die parallel bzw. in Serie zu den kontraktilen Fibrillen angeordnet sind. Elastische Elemente, die mit den krafterzeugenden kontraktilen Elementen in Serie liegen (die Sehnenansätze der Muskelfasern), sind für die Ruheelastizität von geringer Bedeutung.

Die Elastizität des Muskels folgt also nicht dem Hooke-Gesetz, welches einen linearen Zusammenhang zwischen Spannung und Dehnung bei elastischer Beanspruchung (z. B. einer mechanischen Feder) beschreibt. Der Elastizitätsmodul (das Verhältnis aus Kraft und Längenzunahme) steigt mit zunehmender Dehnung an.

Arbeitsdiagramm Von jedem Punkt der Ruhedehnungskurve aus kann man den Muskel eine isometrische oder eine isotonische Einzelzuckung ausführen lassen (➤ Abb. 4.15). Eine maximale isotonische Kontraktion vom Punkt R_1 der Ruhedehnungskurve führt zum Punkt I_t, eine maximale isometrische Kontraktion zum Punkt I_m. Führt man den gleichen Versuch für mehrere Punkte der Ruhedehnungskurve aus, so ergibt die Verbindung der gefundenen Punkte I_t die Kurve der **isotonischen Maxima** und die Verbindung der Punkte I_m die Kurve der **isometrischen Maxima.**

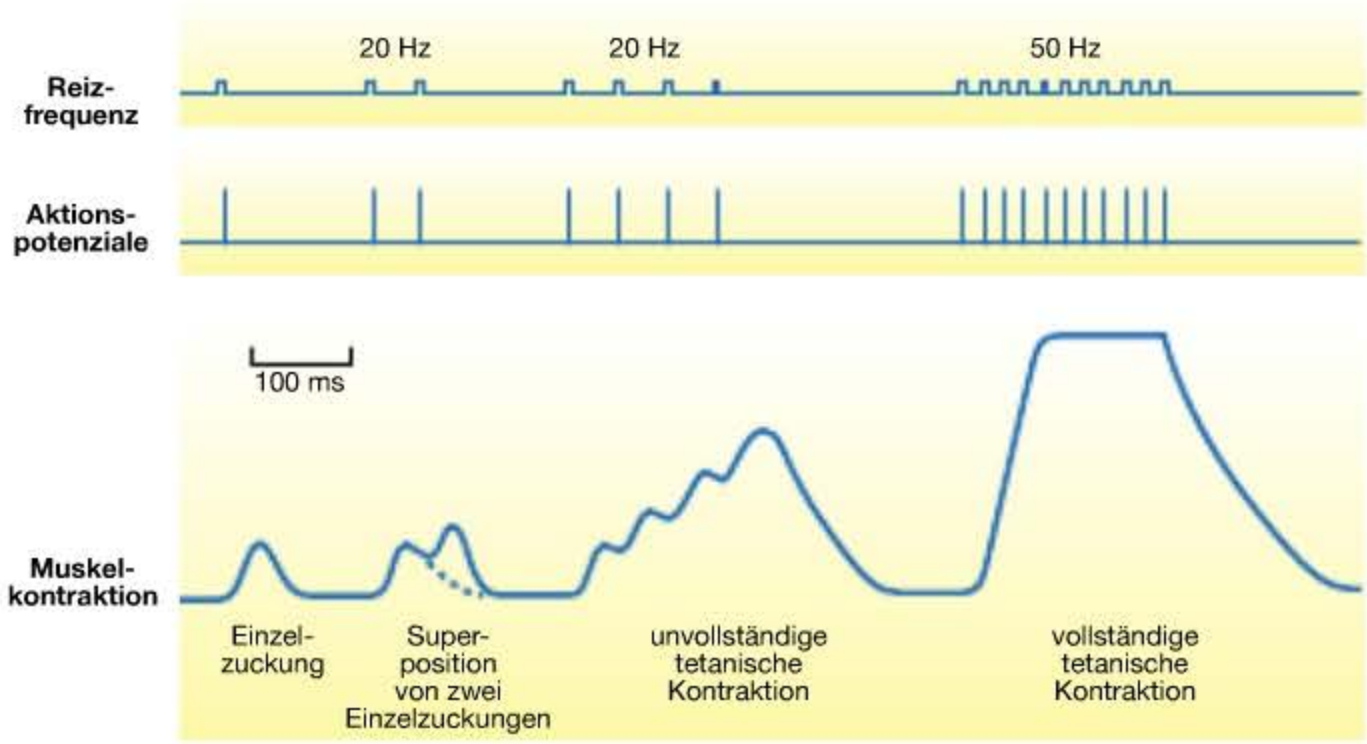


Abb. 4.16 Einzelzuckung und tetanische Kontraktion bei einer einzelnen Skelettmuskelfaser.

Bei der Unterstützungszuckung kontrahiert der Muskel zunächst isometrisch, bis er ein bestimmtes Gewicht (z. B. Punkt U_1) zu heben vermag, und verkürzt sich dann isotonisch weiter bis zum Punkt U_2. Bei der Anschlagszuckung verkürzt sich der Muskel zunächst ohne Änderung der Spannung (z. B. bis zum Punkt A_1). Am Punkt A_1 wird die Bewegung durch einen Anschlag gehemmt, und der Muskel spannt sich nun isometrisch weiter bis zum Punkt A_2. Für jeden Punkt der Ruhedehnungskurve ergeben sich auf diese Weise eine Kurve der **Unterstützungszuckungen** und eine Kurve der **Anschlagszuckungen,** je nachdem, wie groß man das Unterstützungsgewicht wählt bzw. wie weit man die Verkürzung bis zum Anschlag erlaubt.

Gesamtkraft Die Differenz zwischen der entwickelten Gesamtspannung und der passiv erzeugten Spannung ist gleich der aktiv entwickelten Kraft des Muskels. Die Gesamtkraft eines Muskels ist proportional zu seiner Größe und wird am besten ausgedrückt als Kraft pro Muskelquerschnittsfläche. Die aktiv entwickelte Kraft ist proportional der Zahl der aktiven Querbrücken, die interagieren können. Bei der Länge L_0 entwickelt ein Muskel ein Maximum an aktiver Kraft. Es ist davon auszugehen, dass bei der Länge L_0 die Sarkomerlänge etwa 2,2 µm beträgt (s. a. ➤ Abb. 4.6). Wie bei einzelnen Muskelfasern sinkt die aktiv entwickelte Kraft bei der Kontraktion des gesamten Muskels bei Längen oberhalb und unterhalb von L_0 steil ab.

Calciumsensitivität Die Calciumsensitivität nimmt mit der Muskeldehnung zu. Diese Abhängigkeit der Calciumsensitivität von der Muskellänge ist am Herzmuskel so ausgeprägt, dass der Frank-Starling-Mechanismus hauptsächlich darauf beruht (➤ Kap. 8.1). Es ist jedoch davon auszugehen, dass analog zum Herzen auch am Skelettmuskel die Calciumsensitivität bei Muskeldehnung zunimmt und dass Troponin C als ein Längensensor wirkt.

Abhängigkeit der Kontraktionskraft von der Erregungsfrequenz

Superposition Folgt auf einen einzelnen übermaximalen Reiz vor dem Ende der Muskelrelaxation ein zweiter Reiz, setzt sich die nächste Kontraktion auf die vorangegangene auf und erreicht einen höheren Gipfel, d. h. eine noch stärkere Muskelverkürzung: Es kommt zur Superposition oder Summation der Zuckungen (➤ Abb. 4.16).

MERKE

Bei einer Serie von Reizen stellt sich durch Superposition von Einzelzuckungen eine Dauerkontraktion ein.

Tetanische Kontraktion, Fusionsfrequenz Durch Superposition von Einzelzuckungen entsteht eine unvollständige tetanische Kontraktion. Wird die Reizfrequenz weiter erhöht, erreicht der Muskel schließlich einen Zustand, bei welchem keine Einzelzuckungen mehr erkennbar sind (vollständige tetanische Kontraktion). Diejenige Reizfrequenz, die gerade eine vollständige tetanische Kontraktion auslöst, nennt man Fusionsfrequenz. Die Höhe der tetanischen Fusionsfrequenz hängt vom Typ der Skelettmuskeln ab (➤ Tab. 4.6). Bei Innervation des Muskels in situ betragen die Frequenzen der Aktionspotenziale in den α-Motoneuronen jedoch nur selten mehr als 25 Hz. Obwohl diese Erregungsfrequenzen nur unvollständige tetanische Kontraktionen auslösen, führen die Skelettmuskeln „glatte" Kontraktionen aus, weil die verschiedenen motorischen Einheiten eines Muskels asynchron erregt werden.

MERKE

Fusionsfrequenz ist diejenige Reizfrequenz, die gerade eine vollständige tetanische Kontraktion auslöst.

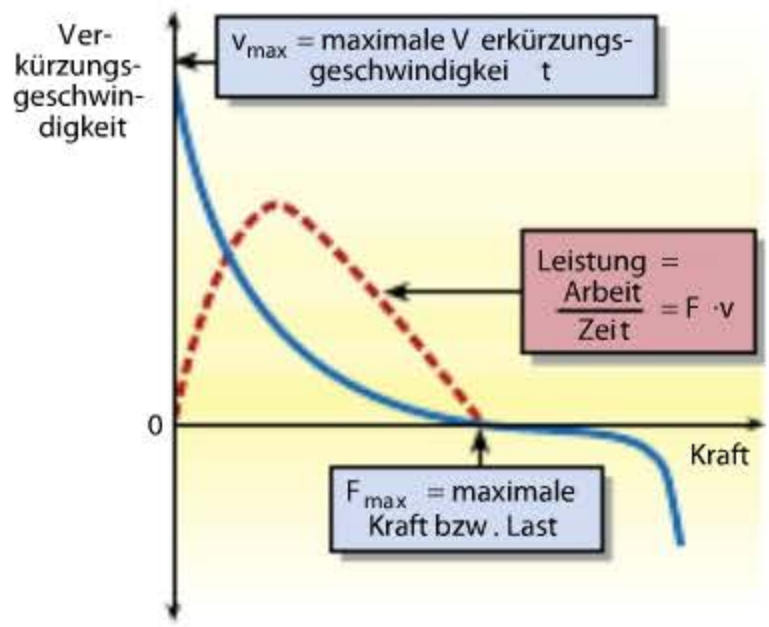


Abb. 4.17 Abhängigkeit der Kontraktionsgeschwindigkeit von der Last. Bei lastfreier Kontraktion wird die Verkürzungsgeschwindigkeit maximal (V_{max}). Die Last, bei der sich der Muskel nicht mehr verkürzen kann ($v = 0$), entspricht der maximalen isometrischen Kraft (F_{max}). Zwischen diesen beiden Punkten verläuft die Kraft-Geschwindigkeits-Beziehung in Form einer Hyperbel. Wird der Punkt F_{max} überschritten, d. h. die Last noch weiter vergrößert, verlängert sich der aktive Muskel zunächst nur langsam, bei größerer Überlast dann jedoch sehr schnell. Die gestrichelte Kurve zeigt die Abhängigkeit der Leistung von der Belastung. Ein Maximum der Leistung wird bei einer Belastung von etwa 0,3 F_{max} erreicht.

Abhängigkeit der Kontraktionskraft von der Verkürzungsgeschwindigkeit

Verkürzungsgeschwindigkeit Je weniger der Muskel be„lastet" wird (im Sinne des Tragens einer Last), desto schneller kann er kontrahieren. Diese – zunächst sehr einfach klingende – Beziehung zwischen der Verkürzungsgeschwindigkeit und der Größe der Last eines Muskels verläuft aber nicht linear, sondern in Form einer Hyperbel (Hill-Hyperbel, ➔ Abb. 4.17). Ein Muskel verkürzt sich also relativ schnell, wenn er eine kleine Last trägt, also nur wenig Kraft aufbringen muss; dagegen verkürzt er sich überproportional langsam, wenn er viel Kraft für ein schweres Gewicht aufbringen muss. Bei einer Verkürzungsgeschwindigkeit von null ist der Punkt der maximalen isometrischen Kraft F_{max} erreicht.

Ein maximal isometrisch kontrahierter Muskel kann einer noch größeren Kraft widerstehen, bevor er mit zunehmender Geschwindigkeit verlängert wird (➔ Abb. 4.17). Die Kraft, mit der die Querbrücken bei maximaler isometrischer Kontraktion anheften, ist größer als die Kraft, die während einer Kontraktion mit Verkürzung entwickelt werden kann. Der Muskel kann mit dem 1,6-Fachen von F_{max} belastet werden, bevor sich die Querbrücken lösen und der Muskel rasch länger wird (➔ Abb. 4.17). Diese Tatsache ist physiologisch wichtig, wenn sich der Muskel kontrahiert, um eine Körperbewegung abzubremsen, z. B. wenn man bergab geht.

Wirkungsgrad Ein Muskel arbeitet dann mit dem größten mechanischen Wirkungsgrad, wenn er optimal belastet wird. Dies zeigt die Abhängigkeit der Leistung des Muskels von der Last bzw. Kraft (gestrichelte Linie in ➔ Abb. 4.17). Die Leistung oder die Arbeit pro Zeit ist das Produkt aus Kraft und Geschwindigkeit. Die maximale Leistung ist bei einer Last von ca. 0,3 F_{max} möglich.

Ein Muskel, der sich isometrisch kontrahiert, leistet im physikalischen Sinne keine Arbeit, da das Produkt Kraft mal Weg gleich null ist. Das Gleiche gilt für einen Muskel, der sich ohne Last isotonisch verkürzt. Der mechanische Wirkungsgrad derartiger Kontraktionen ist daher null.

MERKE

Bei isometrischer Kontraktion kann Arbeit im physikalischen Sinne nicht bestimmt werden.

Ineffiziente Kontraktionen sind jedoch oft physiologisch wichtig, wenn entweder hohe Geschwindigkeiten oder maximale Kräfte entwickelt werden müssen. Bei der Tätigkeit des Muskels im Organismus wird ein mechanischer Wirkungsgrad von ca. 30% erreicht. Der größte Teil der bei körperlicher Arbeit verbrauchten Energie wird somit in Form von Wärme freigesetzt (➔ Kap. 14.2).

Regulation der Kontraktionskraft

Die Steuerung der Kontraktionskraft ist einer der entscheidenden Parameter, der zur Bewegung führt. Im Skelettmuskel wird die Kontraktionskraft durch folgende Mechanismen variiert:

- **Rekrutierung:** Eine unterschiedliche Zahl motorischer Einheiten innerhalb eines Muskels wird gleichzeitig erregt. Jede Einheit hat dabei ihre eigene Rekrutierungsschwelle. Bei steigender Kontraktionskraft ist die Rekrutierungsabfolge relativ stereotyp von zuerst S- über FR- nach FF-Fasern. Die Kontraktionskraft kann dabei nicht sehr fein abgestuft werden (immer nur als Vielfaches von motorischen Einheiten), ist dafür aber um das 5–10-Fache steigerbar.
- **Frequenzcodierung:** Die Erregungsfrequenz der einzelnen motorischen Einheiten wird variiert. Bei tetanischer Erregung steigt die Kontraktionskraft auf mehr als das Doppelte der Kraftentwicklung bei Einzelerregung (➔ Abb. 4.16), wodurch der Spielraum für die Regulation, vor allem aber die feine Abstufung der Kontraktionskraft gegeben ist. Der Kraftanstieg beruht dabei nicht darauf, dass Calcium stärker ansteigt, sondern darauf, dass die hohe Calciumkonzentration im Tetanus längere Zeit auf die Myofilamente einwirken kann.

Muskeln mit einem kleinen Innervationsverhältnis (äußere Augenmuskeln, Finger) steuern ihre Kontraktionskraft vorwiegend über die Frequenzcodierung, Muskeln mit einem großen Innervationsverhältnis (rumpfnahe Extremitätenmuskeln) vorwiegend über die Rekrutierung. Beide Phänomene können mithilfe des EMG untersucht werden (s. o.).

Energiehaushalt

ATP-Umsatz

Ruheverbrauch Im ruhenden Muskel wird ATP für die Funktion der verschiedenen Ionenpumpen und für Syntheseleistungen benötigt. Dieser Ruhe-ATP-Verbrauch ist jedoch nur ein kleiner Teil des ATP-Umsatzes bei Kontraktion.

Verbrauch bei Kontraktion Der ATP-Umsatz im Skelettmuskel wird von 2 Faktoren bestimmt:

- von der Last, die am Muskel angreift,
- vom Typ des Myosin-Isoenzyms.

Bei isometrischer Kontraktion ist die Frequenz des Querbrückenzyklus niedrig. Sie wird weiter reduziert, wenn ein Muskel gleichzeitig gedehnt wird. Diese Situation wird auch als **negative Arbeit** bezeichnet. Eine derartige Dehnung während der Kontraktion geschieht immer dann, wenn die Muskulatur die Geschwindigkeit des Körpers abbremst (z. B. Treppengehen abwärts).

Bei isotonischen Kontraktionen steigt die Frequenz der Querbrückenzyklen und damit der ATP-Verbrauch proportional zur mechanischen Leistung des Muskels. Dabei sind insbesondere hohe Geschwindigkeiten bei geringer Last mit einem extrem hohen ATP-Verbrauch verbunden. Die Verkürzungsgeschwindigkeit ist letztlich durch die Art der Myosin-Isoenzyme limitiert. Der Typ des jeweils vorhandenen Myosins ist deshalb der 2. Faktor, der den maximalen Energieumsatz bestimmt. Schnelle Fasern mit einem **Myosin-Isoenzym** mit hoher ATP-Hydrolyse-Rate verbrauchen mehr Energie als langsame Fasern.

ATP-Bildung und Substratverbrauch

Mechanismen der ATP-Bildung Die Mechanismen der ATP-Bildung sind im glatten und im Skelettmuskel die gleichen wie in allen anderen Körperzellen. Allerdings gibt es große Unterschiede in der relativen Bedeutung der einzelnen Mechanismen zwischen verschiedenen Muskeltypen. Folgende Besonderheiten zur ATP-Bildung im Muskel sind zu beachten:

- Die Bildung von ATP durch direkte **Phosphorylierung von ADP** aus Creatinphosphat ist ein extrem schneller Vorgang. Die Creatinphosphatkonzentration im glatten Muskel beträgt etwa 5, die im Skelettmuskel 10–20 µmol/g Feuchtgewicht. Diese Creatinphosphatmengen können die Energie für nur wenige Kontraktionen liefern. In einer anderen Phosphorylierungsreaktion entsteht unter dem Einfluss der Adenylatkinase aus 2 Molekülen ATP je ein Molekül ADP und AMP.
- Die **anaerobe Glykolyse** verläuft sehr rasch und gewährleistet vorübergehend eine ausreichende ATP-Produktion auch in sehr schnellen Muskeln. Sie ist während inadäquater O_2-Versorgung immer von Bedeutung, z. B. bei Beginn der Arbeit, wenn im Muskel ein O_2-Defizit herrscht.
- Die **oxidative Phosphorylierung** von Fettsäuren und von Glykosylresten aus Glykogen ist die wichtigste Energiequelle im Muskel. Sie liefert kontinuierlich ATP bei adäquater Durchblutung. Da sie jedoch langsam abläuft, kann sie den maximalen ATP-Verbrauch schneller Muskeln nicht vollständig decken.

MERKE

Die Oxidation von Fettsäuren und von Glucose aus Glykogen, das im Muskel gespeichert ist, ist die wichtigste Energiequelle bei andauernder Muskelarbeit.

Abhängigkeit von der Art der Arbeit Die Frage, ob im Muskel vermehrt Fette oder Kohlenhydrate oxidiert werden, hängt von der Schwere und der Dauer der Arbeit ab und damit auch vom Typ der Muskelfasern:

- Schwere körperliche Tätigkeiten oberhalb 75–80% des maximalen O_2-Verbrauchs (mehr als 150 Watt) können überwiegend nur durch Oxidation von Glucose aus Muskelglykogen bestritten werden. Dementsprechend hängt die mögliche Maximaldauer dieser Arbeit von der Höhe der Glykogenkonzentration im Muskel zu Beginn der Arbeit ab. Im ruhenden Muskel beträgt die Glykogenkonzentration 50 bis 100 µmol Glucoseeinheiten pro 1 g Muskel (feucht).
- Viele Stunden dauernde Muskelarbeiten werden überwiegend durch Fettsäureoxidation bestritten. Entsprechend beträgt der respiratorische Quotient RQ mehr als 0,9 bei schwerer und ca. 0,8 bei leichterer Muskelarbeit (➤ Kap. 14.4.1).

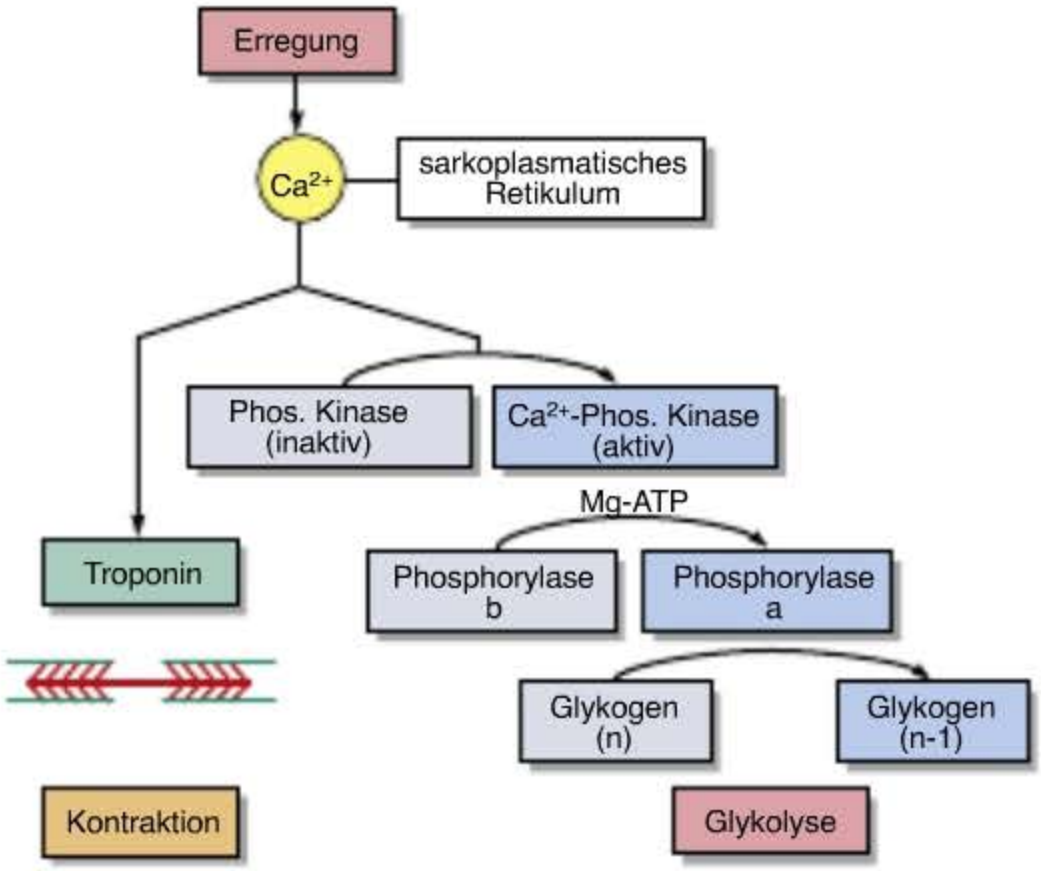
Abhängigkeit vom Sauerstoff Es dauert etwa 1–2 min nach Beginn einer Arbeit, bis die Muskeldurchblutung und damit der O_2-Antransport dem Bedarf angepasst ist. Somit entsteht ein O_2-Defizit, während dessen Energie bereitgestellt wird durch:

- den Abbau von ATP- und Creatinphosphatreserven,
- den Abbau von Glykogenreserven, wobei Lactat entsteht.

In der Erholungsphase sinkt der O_2-Verbrauch nicht sofort auf den Ruhewert, weil Sauerstoff u. a. zum Wiederaufbau der energiereichen Phosphate und zur Lactatumwandlung benötigt wird.

Koordination von Energiestoffwechsel und Kontraktion

In schnellen Zuckungsfasern vom glykolytischen Typ werden die Glykogenreserven innerhalb von Sekunden nach Beginn der Arbeit mobilisiert. Dies wird durch einen Anstieg der Ca^{2+}-Konzentration im Myoplasma vermittelt, weil Ca^{2+} die Phosphorylasekinase stimuliert. Die Regulation gleicht der Kontraktionsauslösung durch Ca^{2+}, obwohl die beteiligten Proteine, die Ca^{2+} binden, in beiden Fällen verschieden sind (➤ Abb. 4.18).



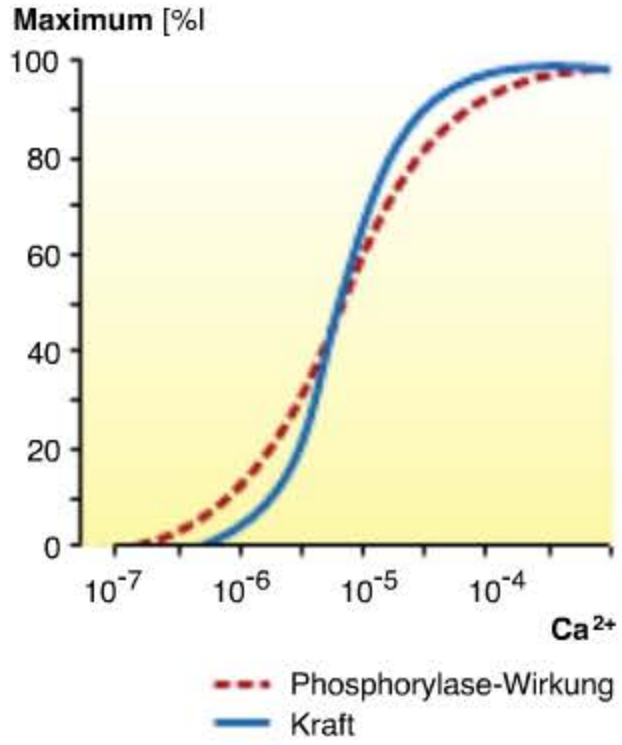


Abb. 4.18 Simultane Wirkung von Calcium auf die Konzentration und den Energiestoffwechsel; Phos. Kinase = Phosphorylasekinase.
a Calcium aktiviert die Muskelkontraktion und die Energiebereitstellung durch Glykolyse.
b Calciumabhängigkeit der Phosphorylasekinase (und dadurch der Phosphorylase) sowie der Kraftentwicklung gehäuteter Muskelfasern.

MERKE

Ca^{2+} koordiniert in einer konzertierten Aktion unterschiedliche Aktivitäten wie Glykogenabbau und Aktin-Myosin-Querbrückenmechanismus.

Wärmeproduktion bei Muskelarbeit (s. a. ➤ Kap. 15.2)

Im Muskel werden ca. 70% der verbrauchten chemischen Energie in Wärme umgewandelt. Dabei sind die folgenden Wärmearten zu unterscheiden:

- **Aktivierungswärme:** Unabhängig von der mechanischen Leistung des Muskels entsteht durch die Wechselwirkung zwischen Aktin und Myosin zu Beginn jeder Arbeit die Aktivierungswärme.
- **Erhaltungswärme:** Sie wird im Verlauf der Muskeltätigkeit durch den Querbrückenmechanismus mit ATP-Verbrauch fortlaufend gebildet.
- **Erholungswärme:** Sie entsteht u. a. durch chemische Prozesse, die dafür sorgen, dass Energiespeicher wieder aufgefüllt werden. Dazu gehören z. B. die Synthese von Creatinphosphat im Muskel und Glykogen in der Leber.

Milchsäurefreisetzung und Kalium

MERKE

Im arbeitenden Muskel wird Milchsäure produziert, wenn der O_2-Bedarf den O_2-Antransport infolge inadäquater Durchblutung, z. B. in der Phase des O_2-Defizits, überschreitet.

Azidose Bei Arbeit, die im Steady State geleistet werden kann, wird Milchsäure in den ersten 2–4 min produziert. Entsprechend dem niedrigen pK-Wert von 3,9 wird Milchsäure sofort in das Lactatanion und H^+ gespalten. Es entsteht intrazellulär und, nach Freisetzung, auch extrazellulär eine Azidose, wobei der arterielle pH-Wert auf ca. 7,0 absinken kann. Lactat- und insbesondere H^+-Ionen werden – abhängig von der Höhe der Muskeldurchblutung – langsamer freigesetzt als gebildet. Die intrazelluläre Lactatkonzentration steigt daher während des O_2-Defizits auf über 20 µmol/g.

Kalium-Netto-Efflux Im arbeitenden Muskel verursacht jedes Aktionspotenzial einen Na^+-Einstrom und einen K^+-Ausstrom (7–16 nmol K^+ pro g Muskel pro Aktionspotenzial). Obwohl die Aktivität der Na^+-K^+-ATPase durch den Anstieg des intrazellulären Na^+ und des extrazellulären K^+ gesteigert wird, kommt es zu einem K^+-Netto-Efflux aus dem Muskel während der Arbeit. Im Interstitium des arbeitenden Muskels steigt dadurch die K^+-Konzentration auf über 9 mmol/l und im arteriellen Blut auf 7–8 mmol/l. In den ruhenden Muskeln wird durch **Catecholamine** und **Insulin** die Na^+-K^+-ATPase stimuliert, was zur Senkung der hohen K^+-Konzentration bei Muskelarbeit beiträgt.

Die funktionelle Bedeutung des K^+-Anstiegs im Interstitium des arbeitenden Skelettmuskels und im Blut für die Regulation der Muskeldurchblutung sowie von Atmung und Kreislauf bei Arbeit ist noch nicht eindeutig geklärt.

Muskelveränderungen

Muskelermüdung

Bei der Muskelermüdung liegt eine reversible Herabsetzung seiner Funktionsfähigkeit vor. Als Gründe für eine Muskelermüdung kommen infrage:

- eine Ermüdung des ZNS,
- Neurotransmitterermüdung in den motorischen Endplatten,
- K^+-Ansammlungen im extrazellulären Raum,
- Phosphat- und Lactatanhäufung (intrazelluläre Azidose) in der Muskelzelle,
- Entleerung von intramuskulären Glykogenspeichern,
- Absinken des Blutglucosespiegels.

Physiologische Veränderungen der Muskulatur

Hypertrophie Der Skelettmuskel passt seine Leistungsfähigkeit der jeweiligen Belastung an. Ein spezielles Krafttraining, wie z. B. Bodybuilding, bewirkt im Einzelfall eine ausgeprägte Hypertrophie der Muskulatur. Das Dickenwachstum des Muskels kommt dabei durch eine Querschnittsvergrößerung der einzelnen Muskelfasern mit Vermehrung der Myofibrillen zustande.

Hyperplasie Theoretisch könnte trainingsbedingt auch die Zahl der Muskelfasern zunehmen (Hyperplasie), was beim Menschen jedoch nur sehr selten nachgewiesen werden konnte.

Klinik

„Muskelkater“ Ungewohnte Kraft- und Dauerleistungen mit Überschreiten der Belastungsgrenze können zum Muskelkater führen. Die Belastungsgrenze kann z. B. beim Treppabgehen und Bergabgehen überschritten werden, wenn die von außen angreifende Kraft größer ist als die entwickelte Muskelspannung. Die dabei auftretenden intramuskulären Kräfte liegen um etwa das Dreifache über denen bei maximaler dynamischer Kontraktion wie z. B. beim Fahrradfahren oder Laufen, wo die aufgewendete Muskelspannung größer ist als die von außen angreifende Kraft. Diese hohen intramuskulären Kräfte führen dazu, dass die Z-Scheiben der Sarkomere zerreißen, was licht- und elektronenmikroskopisch nachweisbar ist. Das Zerreißen setzt die Kontraktionskraft herab, verursacht aber keine (!) Schmerzen. Erst wenn die zerstörten Strukturen abgebaut werden, Flüssigkeit in das Interstitium einströmt und bestimmte Substanzen freigesetzt werden (Histamin, Prostaglandine), werden Nozizeptoren im Skelettmuskel gereizt. Schmerzen beginnen dann innerhalb von 24 Stunden nach der Anstrengung und erreichen nach bis zu 72 Stunden ihr Maximum. Sie verschwinden spontan nach einigen Tagen bis spätestens einer Woche. Die betroffenen Muskeln sind steif, oft hart und geschwollen und werden als kraftlos empfunden.

4.2.3 Glatte Muskulatur

G. Pfitzer, J. Hescheler

Bauprinzip und Funktion

Aufbau der glatten Muskulatur

Muskelzelle Glatte Muskelzellen sind etwa um den Faktor 20 kleiner als Skelettmuskelzellen und in Form und Größe sehr unterschiedlich. Meist verjüngen sie sich an beiden Enden und sind mehrfach mechanisch mit Nachbarzellen verbunden. Glatte Muskelzellen sind außerdem in eine Bindegewebsmatrix eingebettet, die dehnbare elastische Fasern und wenig dehnbare Kollagenfasern enthält.

Kontraktiler Apparat In der glatten Muskulatur sind die kontraktilen Proteine nicht streng angeordnet: Es gibt keine reguläre Myofibrillenstruktur, die Z-Streifen fehlen und Aktin- und Myosinfilamente bilden keine typischen Sarkomere wie im Herz- und Skelettmuskel. Das funktionelle Äquivalent der Z-Streifen sind im Zellinneren und an der Zellmembran gelegene dichte Körper **(Dense Bodies)** und Areale **(Dense Areas).** Letztere bilden die Bänder entlang dem Sarkolemm (➤ Abb. 4.19). Diese Strukturen enthalten α-Aktinin, das auch in den Z-Streifen der Skelettmuskeln vorkommt. Sie verankern die Aktinfilamente, die dann zusammen mit Myosin sog. **Minisarkomere** bilden. Glatte Muskelzellen enthalten etwa gleich viel Aktin pro Zellvolumen wie Herz- und Skelettmuskel, aber nur ein Fünftel des Myosins. Die glatte Muskulatur enthält kein Troponin. Anstelle des Troponins C, der calciumbindenden Untereinheit des Troponins, fungiert **Calmodulin** als Calciumsensor. Calmodulin ist ein kleines zytoplasmatisches Protein, das 4 Ca^{2+}-Ionen binden kann. Der Ca^{2+}-Calmodulin-Komplex

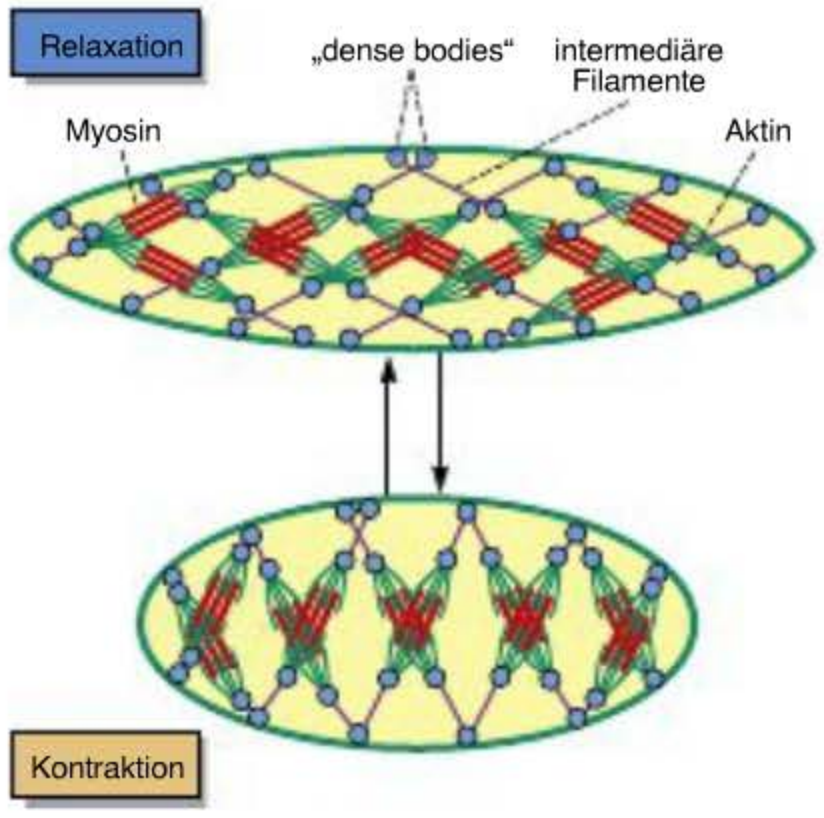


Abb. 4.19 Kontraktiler Apparat einer glatten Muskelzelle (Modell) mit Aktin, Myosinfilamenten, dichten Körpern (Dense Bodies) und intermediären Filamenten bei Kontraktion und Relaxation.

aktiviert die Myosin-leichte-Ketten-Kinase (MLCK), die die regulatorischen leichten Ketten des Myosins (MLC-2) phosphoryliert, wodurch der Querbrückenmechanismus aktiviert wird. Ein wesentlicher Unterschied der glatten zur quergestreiften Muskulatur ist also, dass die Myosinmoleküle aktiviert werden müssen. In der quergestreiften Muskulatur ist Myosin immer aktiv, es sei denn, es wird in Abwesenheit von Ca^{2+}-Ionen durch den Troponin-Tropomyosin-Komplex gehemmt (s. ➤ Kap. 4.2.2).

Intermediäre Filamente Sie bestehen aus Desmin, Vimentin und Filamin und sind in glatten Muskelzellen überaus zahlreich. Intermediäre Filamente verbinden die dichten Körper und Areale zu einem Netzwerk des Zytoskeletts. Das Zytoskelett bildet Fixpunkte zur Anheftung der Aktinfilamente und ermöglicht die Kraftübertragung auf das Sarkolemm (➤ Abb. 4.19).

MERKE

Glatte Muskelzellen enthalten statt des Troponins der quergestreiften Muskulatur (Skelett- und Herzmuskelfasern) als calciumbindendes Protein das Calmodulin.

SR, Caveolae Das sarkoplasmatische Retikulum (SR) kann 7% des Zellvolumens ausmachen und wie im Herz- und Skelettmuskel Ca^{2+} speichern. Es besteht aus einem Netzwerk von Röhren, meist nahe der Plasmamembran. Einstülpungen der Zellmembran, die **Caveolae**, sind das Analogon zu den T-Tubuli der Skelett- und Herzmuskelzellen.

Zellverbindungen und Muskeltypen

Eine direkte Zell-Zell-Kommunikation ist über Gap Junctions möglich. Gap Junctions bilden interzelluläre Kanäle, die den direkten Transport von Ionen, Substraten und Second Messengers zwischen benachbarten Zellen ermöglichen, ohne dass es zu einem Austritt in den Extrazellulärraum kommt. Anhand der elektrischen Kopplung lassen sich 2 Typen von glatter Muskulatur unterscheiden:

- **Multi-Unit-Typ:** Die Muskelzellen sind stark vegetativ innerviert, während die elektrische Kopplung eher wenig entwickelt ist. Beispiele für diesen Typ sind die glatten Muskeln der Iris, des Ductus deferens und einiger Arterien.
- **Single-Unit-Typ:** Die Muskelzellen sind elektrisch gut gekoppelt. Ein Single-Unit-Zellverband kontrahiert bei Erregung praktisch gleichzeitig, d. h., seine Zellen arbeiten als eine Einheit. Dieser Typ findet sich vor allem in der Wand der meisten viszeralen Organe und in vielen Blutgefäßen.

Diese Einteilung hat eine Bedeutung für die Steuerung der Kontraktionskraft. Multi-Unit-Muskeln variieren die Kontraktionskraft **neurogen** analog zum Skelettmuskel, d. h., die einzelnen Myozyten bzw. kleinere funktionelle Einheiten werden direkt durch die vegetativen Nervenfasern erregt. Single-Unit-Muskeln sind spontan phasisch-rhythmisch aktiv. Verantwortlich sind Schrittmacherzellen. Durch Modulation der Freguenz der Aktionspotenziale durch das vegetative Nervensystem kann die Kraft der Kontraktion reguliert werden (s. u.).

Organtypische Kontraktionsformen

Die glatte Muskulatur kleidet mit Ausnahme des Herzens alle inneren Hohlorgane aus und ist für deren Funktion entscheidend. Je nach Lokalisation werden an sie ganz unterschiedliche Anforderungen gestellt, die sie mit organtypischen Kontraktionsformen beantwortet:

- **Phasisch** kontrahierende glatte Muskeln findet man im Darm, in den Ureteren, Uterus und in manchen Blutgefäßen, z. B. in der Pfortader. Sie kontrahieren phasisch mit Einzelzuckungen, wobei die Summation der Einzelzuckungen zu einer tetanischen Dauerkontraktion (Tetanus, auch Spasmus genannt) führt. Die phasische Kontraktionsform bildet die Grundlage für die rhythmischen Kontraktionen, die essenziell für den Transport beispielsweise des Darminhalts sind.
- **Tonische** Dauerkontraktionen sind dagegen charakteristisch für die meisten Blutgefäße und Sphinkteren des Gastrointestinal- und des Harntrakts. Sphinkteren erschlaffen nur kurz, um den Inhalt des Gastrointestinal- und des Harntrakts passieren zu lassen.

Diese Vielfalt an Kontraktionstypen wird dadurch ermöglicht, dass die glatte Muskulatur der Organe sich bezüglich der Expression der membranständigen Rezeptoren, der Ionenkanäle sowie der Expression der regulatorischen Proteine des kontraktilen Apparats unterscheidet.

Kontraktion und Muskelmechanik der glatten Muskulatur

Mechanismus der Kontraktion und Kontraktionsformen

Wie in der Skelettmuskulatur beruht die Kontraktion der glatten Muskulatur auf dem Übereinandergleiten der Myosin- und Aktinfilamente, dem sog. Filament-Gleit-Mechanismus, welcher durch die zyklische Bindung der Myosinquerbrücken an das Aktinfilament (sog. Querbrückenmechanismus) zustande kommt.

Die Muskelmechanik der glatten Muskulatur ist der der quergestreiften Muskulatur sehr ähnlich, d. h., der glatte Muskel kann wie die Skelettmuskulatur isometrisch, isotonisch, auxotonisch und mit einer Unterstützungskontraktion kontrahieren.

Kraft-Geschwindigkeits-Beziehung und Energetik der Kontraktion

Auch bei glatten Muskeln gibt es eine hyperbolische Abhängigkeit der Verkürzungsgeschwindigkeit von der Last. Allerdings ist die lastfreie Verkürzungsgeschwindigkeit in der glatten Muskulatur sehr viel niedriger als in der quergestreiften Muskulatur. Dies liegt an der sehr niedrigen ATPase-Aktivität der glattmuskulären Isoform des Myosins, die etwa 100- bis 1000-mal niedriger ist als die der quergestreiften Muskulatur. Die

niedrige ATPase-Aktivität bedingt auch, dass die Kontraktionsgeschwindigkeit sehr viel langsamer ist. Von Vorteil ist jedoch, dass die Kraft sehr ökonomisch aufrechterhalten werden kann.

043 Text: Myosin-Isoformen und nichtmuskuläre Kontraktilität

Prinzipiell sind die Stoffwechselvorgänge im glatten Muskel mit denen des Skelettmuskels vergleichbar. Eine Besonderheit der glatten Muskeln ist, dass sie ihren Energieumsatz während einer tonischen Dauerkontraktion senken können. Das heißt, dass während einer tonischen Dauerkontraktion O_2- und ATP-Verbrauch nur initial ansteigen. Anschließend sinken sie, trotz Aufrechterhaltung des Muskeltonus, auf niedrigere Werte ab. Dies liegt vermutlich daran, dass die Querbrückenzyklusfrequenz sinkt, wobei die Querbrücken über einen längeren Zeitraum im kraftgenerierenden Schritt angeheftet, d. h. quasi verankert sind (man nennt dies „latch"-Zustand, von engl. latch = einklinken). Dadurch wird Stoffwechselenergie gespart. Viele Haltefunktionen der glatten Muskulatur erfordern daher nur 1/100 bis 1/1 000 der Energie, die Skelettmuskeln bei vergleichbarem Dauertonus verbrauchen. In der Konsequenz bedeutet dies auch, dass die Verkürzungsgeschwindigkeit während einer tonischen Dauerkontraktion niedriger ist als beim initialen Kraftanstieg.

Abhängigkeit der Kontraktionskraft von der Muskellänge

Wie im Skelettmuskel hängt die aktiv entwickelte Kraft von der Muskelfaserlänge ab. Die Länge der Faser wird im relaxierten Muskel durch die Bindegewebsmatrix bestimmt, die Dehnungskräften widersteht und die Volumenzunahme in Hohlorganen begrenzt. Allerdings können sich glatte Muskeln, bezogen auf ihre Ausgangslänge, sehr viel stärker verkürzen als Skelettmuskeln. Bezogen auf den Muskelquerschnitt, entwickelt der glatte Muskel etwa so viel Kraft wie der Skelettmuskel. Glatte Muskeln besitzen die Fähigkeit, vorübergehend eine Last zu tragen, die größer ist als die aktiv entwickelte Kraft (➔ Abb. 4.17).

Abhängigkeit der Kontraktionskraft von der Erregungsfrequenz

Anders als die „klassischen" erregbaren Zellen zeigen die glatten Muskelzellen eine große Variabilität der elektrischen Signale (➔ Abb. 4.20). Während glatte Muskeln von Blutgefäßen beispielsweise kein schnelles Aktionspotenzial ausbilden, sondern über die Steady-State-Eigenschaften der Ionenkanäle den Ca^{2+}-Einstrom regulieren, haben die Aktionspotenziale der glatten Muskelzellen des Magen-Darm-Trakts und der Blase eine regelmäßige oszillierende Form (➔ Abb. 4.20). Myogen ausgelöste Aktionspotenziale findet man vor allem in der glatten Muskulatur vom Single-Unit-Typ. Die Aktionspotenziale entstehen in sog. Schrittmacherzellen und werden über Gap Junctions weitergeleitet. Die Frequenz der Aktionspotenziale bestimmt die Kontraktionskraft (➔ Abb. 4.20c). Eine Dehnung der glatten Muskulatur kann auch zur Öffnung von dehnungsabhängigen Kationenkanälen führen und die Frequenz der Aktionspotenziale und damit den Tonus erhöhen. Darauf beruht im Wesentlichen die Autoregulation in Blutgefäßen (myogener Tonus, sog. Bayliss-Effekt, ➔ Kap. 8.3.3).

MERKE

Verglichen mit der Skelettmuskelfaser, Nervenfaser und Herzmuskelfaser ist das Ruhemembranpotenzial der glatten Muskelzellen (ca. –50 mV) bei den glatten Muskelzellen etwas positiver, die Amplitude der Depolarisationswellen und Aktionspotenziale kleiner und die De- und Repolarisation der Aktionspotenziale langsamer.

Regulation der Kontraktion und Relaxation der glatten Muskulatur

Die Kontraktionskraft der glatten Muskulatur kann sehr fein abgestuft werden. Selten ist die glatte Muskulatur im Organismus völlig relaxiert oder maximal kontrahiert. Vielmehr wird der Tonus, ausgehend von einem mittleren Aktivierungsniveau, entweder gesteigert oder erniedrigt. Beispielsweise können sich Arterien – ausgehend von ihrem Ruhetonus – weiter verengen bzw. erweitern, wodurch die Organdurchblutung an den Stoffwechselbedarf angepasst werden kann. Daraus ist intuitiv ersichtlich, dass die Kontraktion nicht allein durch einen Calciumschalter wie in der quergestreiften Muskulatur reguliert werden kann. Vielmehr wird die glatte Muskulatur durch ein Signalnetz aus miteinander interagierenden, aktivierenden und relaxierenden Signalkaskaden reguliert. Überwiegen die aktivierenden Signale, dann nimmt die Kontraktionskraft zu, überwiegen die hemmenden Signale, dann nimmt die Kontraktionskraft ab. Der Übersicht halber werden im Folgenden die aktivierenden und relaxierenden Signale separat besprochen.

Calciumabhängige Regulation der Kontraktion

Elektromechanische Koppelung In den meisten glatten Muskeln führt eine Depolarisation der Membran bzw. ein Aktionspotenzial zu einer Erhöhung der freien Ca^{2+}-Konzentration im Zytoplasma, die dann die Kontraktion auslöst (sog. elektromechanische Koppelung, ➔ Abb. 4.21).

Pharmakomechanische Kopplung Die Kontraktionskraft wird außerdem durch eine Vielzahl von Neurotransmittern, von zirkulierenden und Gewebshormonen sowie von mechanischen und lokal-metabolischen Faktoren beeinflusst. Hormone und Neurotransmitter aktivieren spezifische Rezeptoren in der Zellmembran. Dadurch wird oft ohne nennenswerte Änderung des Membranpotenzials eine Kontraktion ausgelöst (s. a. ➔ Abb. 4.20f), da Ca^{2+} aus intrazellulären Speichern freigesetzt wird (sog. pharmakomechanische Kopplung). Typisch für die pharmakomechanische Kopplung ist, dass es außerdem zur sog. Ca^{2+}-Sensitivierung kommt (s. u.).

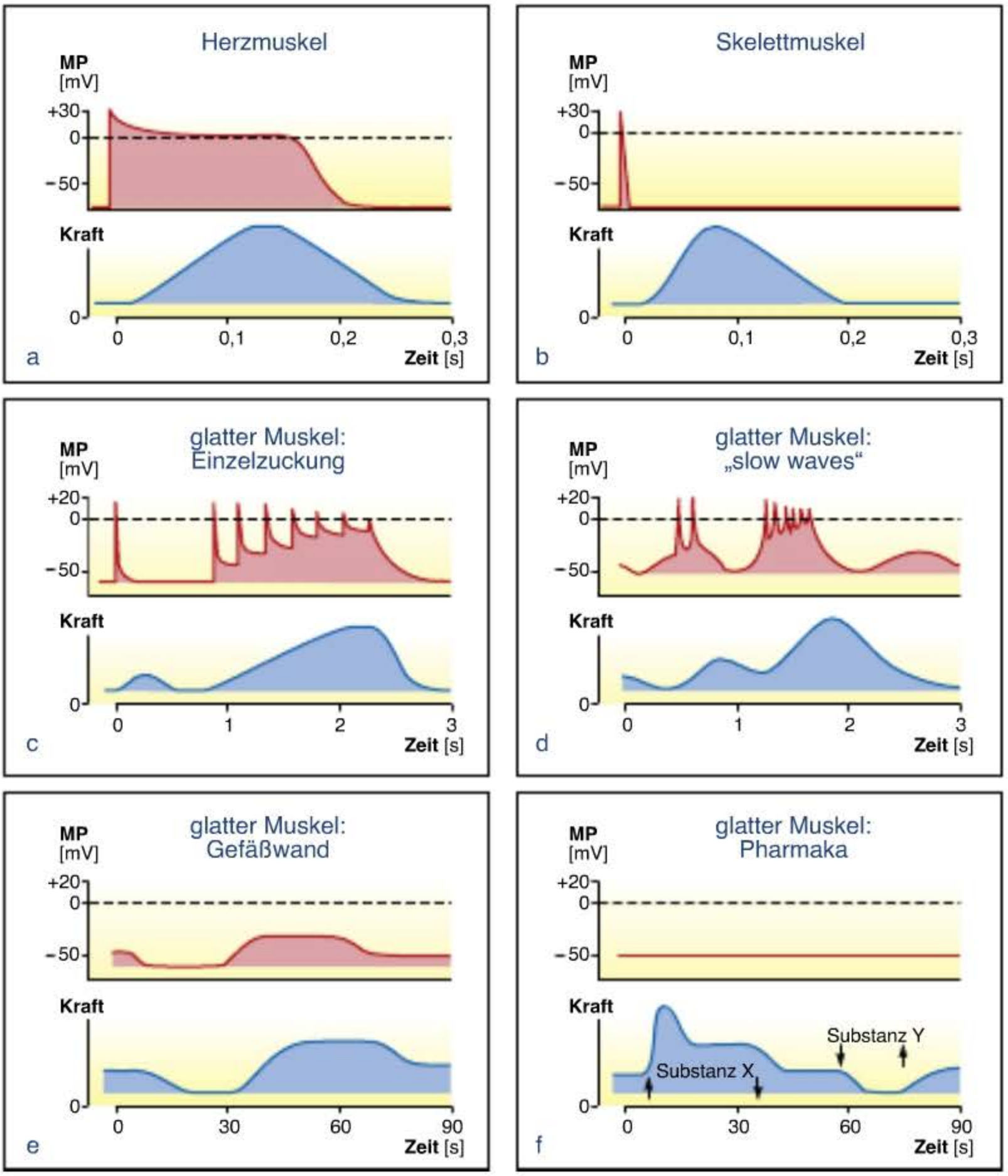


Abb. 4.20 Membranpotenzial (MP) und Kraftentwicklung.
a Herzventrikelfaser.
b Skelettmuskelfaser.
c–f Verschiedene Typen von glatten Muskeln.
c Ein einzelnes Aktionspotenzial kann eine Einzelzuckung auslösen; die Summation führt zu einer kräftigeren Kontraktion.
d Slow Waves beruhen auf der myogenen Aktivität von Schrittmacher-(Pacemaker-)Zellen (Single-Unit-Typ).
e Eine Kontraktion der Gefäßmuskulatur (Multi-Unit-Typ) wird oft durch Änderungen des Membranpotenzials ausgelöst, ohne dass ein Aktionspotenzial entsteht.
f Änderungen der Kontraktionskraft können auch durch Hormone und Pharmaka verursacht werden (pharmakomechanische Kopplung), ohne dass sich dabei das Membranpotenzial ändert [4.10].

Regulation der intrazellulären Ca^{2+}-Konzentration Die intrazelluläre Ca^{2+}-Konzentration wird dabei durch verschiedene Mechanismen geregelt:

- Ca^{2+} kann durch **spannungsgesteuerte Calciumkanäle** einströmen. Ausgehend von einem Membranruhepotenzial von –40 bis –70 mV entstehen dadurch Aktionspotenziale (➤ Abb. 4.21).

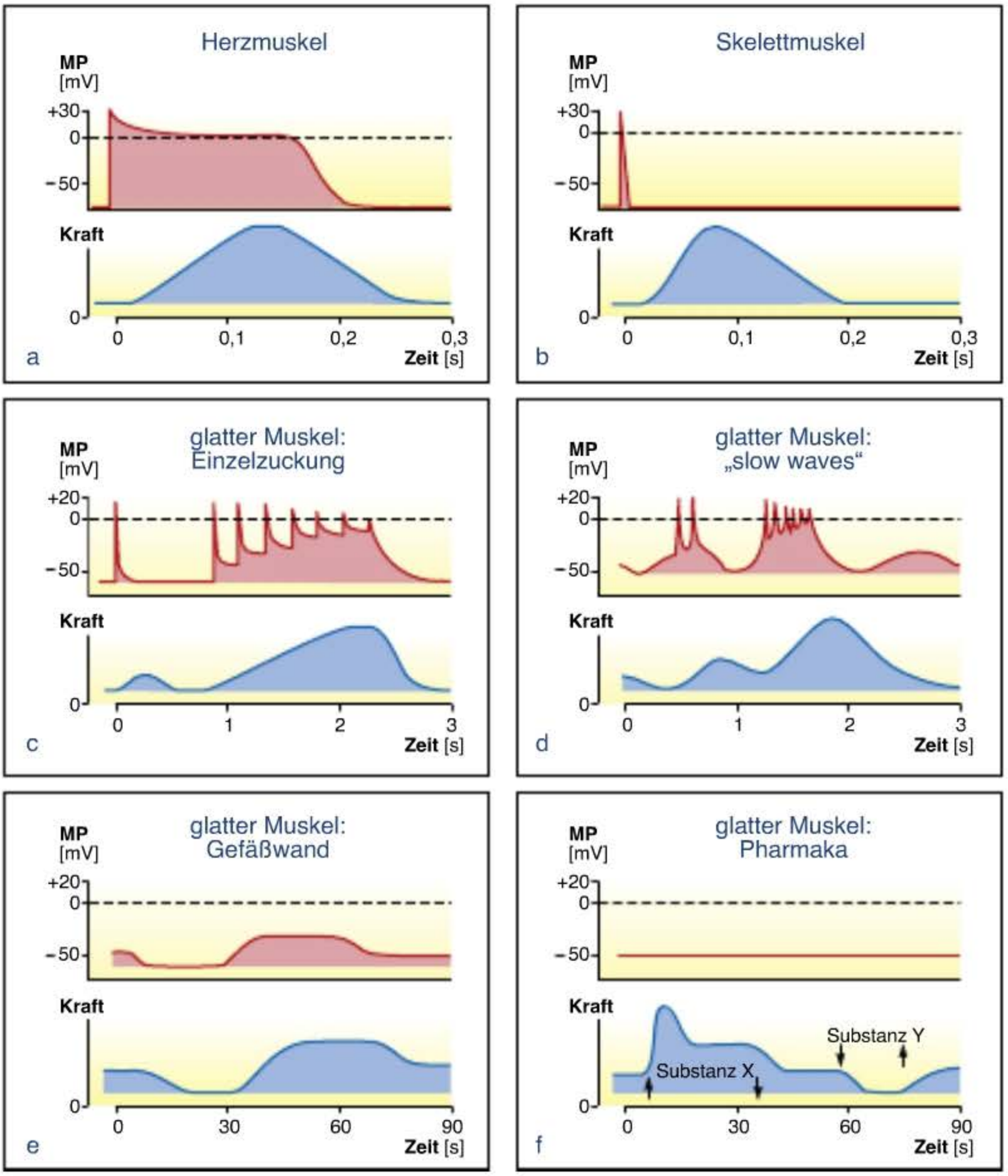


Abb. 4.20 Membranpotenzial (MP) und Kraftentwicklung.
a Herzventrikelfaser.
b Skelettmuskelfaser.
c–f Verschiedene Typen von glatten Muskeln.
c Ein einzelnes Aktionspotenzial kann eine Einzelzuckung auslösen; die Summation führt zu einer kräftigeren Kontraktion.
d Slow Waves beruhen auf der myogenen Aktivität von Schrittmacher-(Pacemaker-)Zellen (Single-Unit-Typ).
e Eine Kontraktion der Gefäßmuskulatur (Multi-Unit-Typ) wird oft durch Änderungen des Membranpotenzials ausgelöst, ohne dass ein Aktionspotenzial entsteht.
f Änderungen der Kontraktionskraft können auch durch Hormone und Pharmaka verursacht werden (pharmakomechanische Kopplung), ohne dass sich dabei das Membranpotenzial ändert [4.10].

Regulation der intrazellulären Ca^{2+}-Konzentration Die intrazelluläre Ca^{2+}-Konzentration wird dabei durch verschiedene Mechanismen geregelt:

- Ca^{2+} kann durch **spannungsgesteuerte Calciumkanäle** einströmen. Ausgehend von einem Membranruhepotenzial von –40 bis –70 mV entstehen dadurch Aktionspotenziale (➤ Abb. 4.21).

Phosphorylierung der leichten Ketten der Myosinköpfe Das freigesetzte Ca^{2+} bindet an Calmodulin (CaM) unter Bildung des Ca^{2+}-CaM-Komplexes. Dieser aktiviert die Myosin-leichte-Ketten-Kinase (MLCK), die Phosphat von ATP auf die regulatorischen leichten Ketten (MLC) der Myosinköpfe überträgt (➤ Abb. 4.21). Die Myosinköpfe können nun an Aktin binden, sodass unter ATP-Spaltung der Querbrückenmechanismus ablaufen kann und es zur Kontraktion kommt. Der entgegengesetzte Mechanismus ist die Dephosphorylierung der MLC durch eine spezifische Phosphatase (MLCP). Die MLCP ist ein heterotrimeres Protein und besteht aus einer katalytischen Untereinheit ($MLCP_{kat}$), einer regulatorischen Untereinheit ($MLCP_{reg}$) und einer 20 kDa schweren Untereinheit, deren Funktion nicht bekannt ist. Das Ausmaß der MLC-Phosphorylierung und damit der Kontraktion wird durch die relative Aktivität der beiden gegenläufigen Enzyme MLCK und MLCP bestimmt: Überwiegt die Aktivität der MLCK, steigt der Tonus, überwiegt die Aktivität der MLCP, fällt der Tonus, d. h., die glatte Muskulatur relaxiert (➤ Abb. 4.21).

MERKE

Die glatte Muskulatur wird durch die calciumabhängige Phosphorylierung der regulatorischen leichten Ketten des Myosins (MLC) aktiviert.

Relaxation Man unterscheidet passive und aktive Relaxation (➤ Abb. 4.21):

- Bei der **passiven Relaxation** sinkt die intrazelluläre Ca^{2+}-Konzentration, entweder weil die Zellmembran repolarisiert und/oder weil die kontraktilen Agonisten von ihren Rezeptoren abdissoziieren, die dadurch inaktiviert werden. Ca^{2+} diffundiert nicht mehr in die Zelle und wird nicht mehr aus dem SR freigesetzt. Vielmehr wird es durch die Ca^{2+}-ATPase und durch den Na^+/Ca^{2+}-Austauscher der Zellmembran aus der Zelle gepumpt und aktiv in das SR aufgenommen (➤ Abb. 4.21). Die Abnahme der zytosolischen Ca^{2+}-Konzentration hat zur Folge, dass der Ca^{2+}-Calmodulin-Komplex dissoziiert und die MLCK wieder inaktiv ist. Es überwiegt jetzt die Aktivität der Myosinphosphatase (MLCP), die die MLC der Myosinköpfe dephosphoryliert. Dephosphorylierte Myosinquerbrücken können nicht mehr an Aktin binden, worauf der glatte Muskel erschlafft.
- Unter der Einwirkung von relaxierenden Agonisten wird eine sog. **aktive Relaxation** ausgelöst, die intrazellulär durch zyklisches Adenosinmonophosphat (cAMP) bzw. durch zyklisches Guanosinmonophosphat (cGMP) vermittelt wird. In der Regel aktivieren diese relaxierenden Agonisten (z. B. Adrenalin, VIP, Prostaglandin-I) über ihre spezifischen Rezeptoren in der Zellmembran (z. B. Adrenalin über β-Adrenozeptoren) das G-Protein G_s, das seinerseits die Adenylylcyclase aktiviert, die aus ATP cAMP bildet (➤ Abb. 4.22). Das atriale natriuretische Peptid (ANP) und das in den Endothelzellen gebildete Stickstoffmonoxid (NO) aktivieren membranständige bzw. zytosolische Guanylylcyclasen der glatten Muskulatur, die aus GTP cGMP bilden (➤ Abb. 4.22 und ➤ Kap. 8.3.3). Beide zyklischen Nukleotide können die zytosolische Ca^{2+}-Konzentration senken, indem sie die Aufnahme in das SR stimulieren, den Ca^{2+}-Austausch verstärken oder Kaliumkanäle aktivieren (➤ Abb. 4.21). Letzteres führt zur Hyperpolarisation der Zellmembran und zu einer Abnahme des Ca^{2+}-Einstroms durch spannungsabhängige Calciumkanäle. Außerdem inaktivieren die zyklischen Nukleotide direkt den kontraktilen Mechanismus, indem sie die MLCP-Aktivität steigern (➤ Abb. 4.22), sodass eine Relaxation trotz hoher zytosolischer Ca^{2+}-Konzentration möglich ist (Ca^{2+}-Desensitivierung, s. u.).

MERKE

Der glatte Muskel erschlafft, wenn die intrazelluläre, freie Ca^{2+}-Konzentration abnimmt und die leichten Ketten der Myosinköpfe durch eine spezifische Phosphatase (MLCP) dephosphoryliert werden. Die zyklischen Nukleotide cAMP und cGMP relaxieren die glatte Muskulatur, weil sie sowohl die freie Ca^{2+}-Konzentration senken als auch die Aktivität der MLCP steigern.

Calciumunabhängige Regulation der Kontraktion und Relaxation

Die Enzyme MLCK und MLCP werden durch eine Reihe von Signalkaskaden Ca^{2+}-unabhängig reguliert. Die calciumunabhängige Regulation der MLCK durch cAMP ist nach neueren Erkenntnissen vermutlich von untergeordneter Bedeutung. Von besonderer Bedeutung ist dagegen die Regulation der MLCP: Aktivierende und inhibitorische Signalkaskaden konvergieren auf die MLCP und erhöhen bzw. senken so deren Aktivität (➤ Abb. 4.22).

Ca^{2+}-Sensitivierung Die meisten kontraktilen Agonisten (z. B. Noradrenalin, Acetylcholin, Angiotensin II und Endothelin) erhöhen nicht nur die intrazelluläre Ca^{2+}-Konzentration und aktivieren die MLCK, sondern reduzieren gleichzeitig die MLCP-Aktivität. Da dadurch bei einer gegebenen Ca^{2+}-Konzentration die Kontraktionskraft gesteigert werden kann, spricht man von **Ca^{2+}-Sensitivierung.** Die Erniedrigung der MLCP-Aktivität kann über 2 Signalwege erfolgen (➤ Abb. 4.22):

- Die Aktivierung von bestimmten heterotrimeren G-Proteinen ($G_{12/13}$, $G\alpha_{q/11}$) überführt inaktives GDP-gebundenes Rho, welches zur Superfamilie der Ras-GTPasen gehört (s. Lehrbücher der Biochemie), in die aktive, GTP-gebundene Form. Aktiviertes Rho transloziert zur Zellmembran und interagiert dort mit seinen Effektoren, u. a. der **Rho-Kinase (ROK).** Diese phosphoryliert die regulatorische Untereinheit der MLCP ($MLCP_{reg}$) an mehreren Threoninen (u. a. Threonin 696), wodurch die Aktivität der MLCP sinkt.
- Die MLCP wird durch das endogene Peptid CPI-17 gehemmt, welches ein besonders guter Inhibitor ist, wenn es zuvor durch die **Proteinkinase C** phosphoryliert wurde.

Ca^{2+}-Desensitivierung Die Aktivität der MLCP wird durch cAMP und cGMP erhöht, wobei die Effekte der zyklischen Nukleotide durch die von ihnen aktivierten Proteinkinasen A (PKA) bzw. G (PKG) vermittelt werden. Hormone, die den

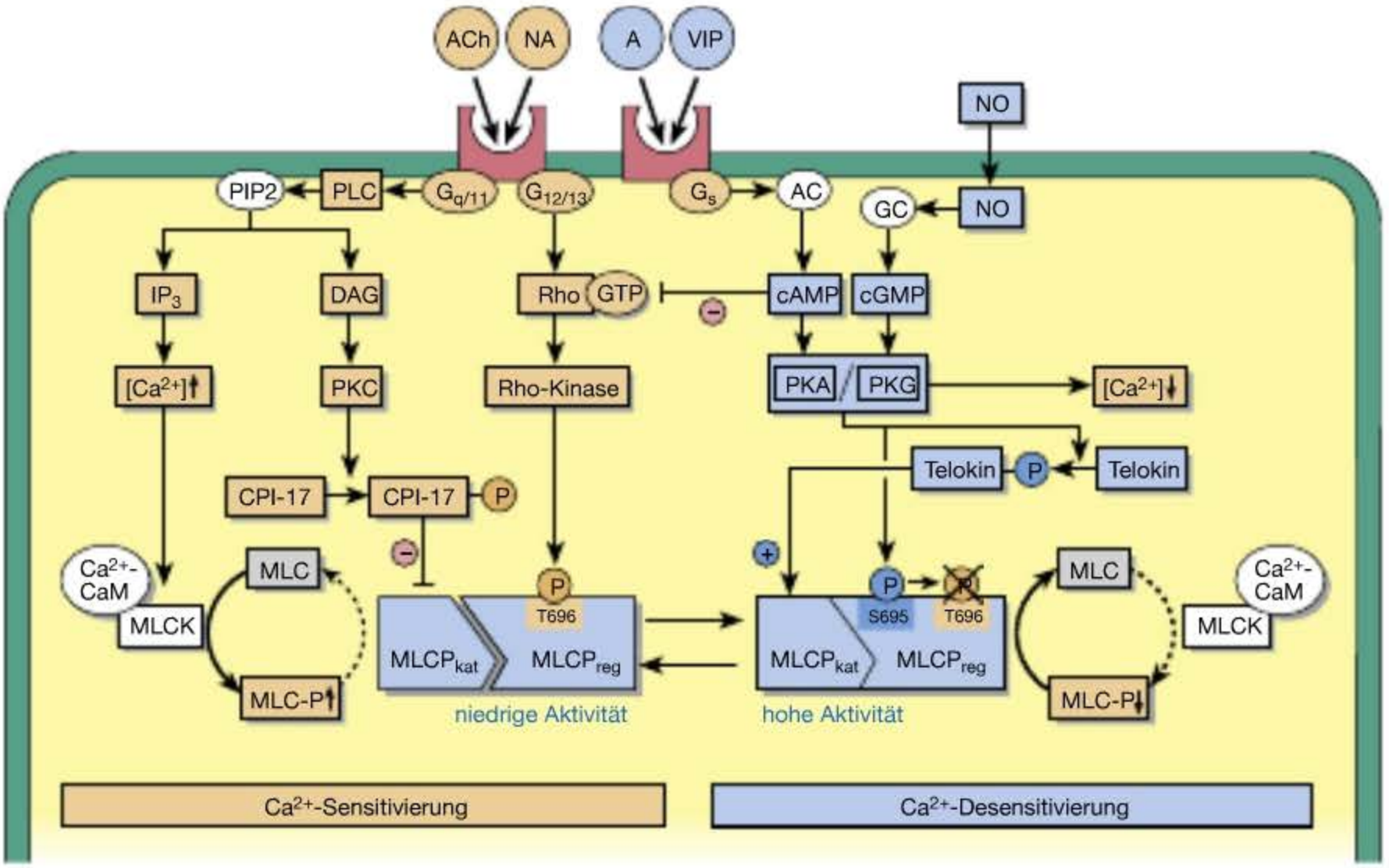


Abb. 4.22 Regulierung der Myosin-leichte-Ketten-Phosphatase (MLCP). Kontrahierende Signalkaskaden sind orange dargestellt, relaxierende blau. Die Aktivität der MLCP hängt davon ab, welche Aminosäurereste der regulatorischen Untereinheit ($MLCP_{reg}$) phosphoryliert vorliegen. CPI-17 und Telokin sind zytoplasmatische Peptide, die, wenn sie phosphoryliert sind, die MLCP hemmen (CPI-17) bzw. aktivieren (Telokin).

cAMP- bzw. cGMP-Spiegel der Zelle erhöhen, können dadurch eine Relaxation ohne Abnahme der intrazellulären Ca^{2+}-Konzentration auslösen, sog. Ca^{2+}-Desensitivierung. Die Aktivität der MLCP kann durch verschiedene Mechanismen gesteigert werden, die zum Teil darauf beruhen, dass die sensitivierenden Signalkaskaden antagonisiert werden (➤ Abb. 4.22):

- PKA und PKG inaktivieren den Rho/Rho-Kinase-Signalweg,
- PKA und PKG phosphorylieren die regulatorische Untereinheit der MLCP ($MLCP_{reg}$) an Serin 695, wodurch die ROK-abhängige, inhibitorische Phosphorylierung an Threonin 696 blockiert und die Hemmung der MLCP aufgehoben wird.
- PKA und PKG aktivieren durch Phosphorylierung einen endogenen peptidischen Aktivator der MLCP (Telokin).

Klinik

Funktionsstörungen der glatten Muskulatur können zu einer gestörten Funktion des jeweils betroffenen inneren Organs führen. Häufig ist die Kontraktilität gesteigert, und oft scheint eine gesteigerte Aktivität des Rho/ROK-Signalwegs dafür verantwortlich zu sein.

Gastrointestinal- und Harntrakt

Verlegung der Gallengänge oder Harnleiter durch Steine führt zu äußerst schmerzhaften Kontraktionen der glatten Muskulatur (Gallenkolik oder Nierenkolik), die man u. a. mit relaxierenden Medikamenten behandelt. Dem sehr häufig vorkommenden, schmerzhaften Colon irritabile liegt möglicherweise eine Fehlfunktion der Schrittmacherzellen des Darmes zugrunde.

Lunge

Beim Asthma bronchiale liegt u. a. eine gesteigerte Reagibilität der glatten Muskulatur des Bronchialtrakts vor. Diese wird dadurch behandelt, dass Pharmaka in das Bronchialsystem appliziert werden, die über die Aktivierung von β-Adrenozeptoren und der Adenylylcyclase/cAMP/PKA-Signalkaskade die glatte Muskulatur erschlaffen. Beim Asthma bronchiale scheint auch die Aktivität der Rho/ROK-Signalkaskade gesteigert zu sein.

Kreislauf

Bei der Behandlung des Bluthochdrucks werden u. a. Medikamente eingesetzt, die den Ca^{2+}-Einstrom in die Zelle hemmen, sog. Calciumkanalblocker. Modernere Medikamente senken den Blutdruck, indem sie die Bildung von Angiotensin II aus Angiotensin I (sog. ACE-Inhibitoren) oder die Bindung von Angiotensin II an seinen Rezeptor (sog. AT_1-Antagonisten) hemmen. Patienten mit Angina pectoris nehmen im Anfall sog. Nitrate ein. Nitrate setzen NO frei, das die Guanylylcyclase aktiviert. Sie entlasten das Herz vor allem durch Senkung der Vor- und Nachlast. Für den pulmonalen Hochdruck wird neuerdings auch eine gesteigerte Aktivität der Rho/ROK-Signalkaskade verantwortlich gemacht. Dagegen findet man eine massive arterielle Hypotonie als Folge einer generalisierten Vasodilatation im septischen Schock, für die eine überschießende NO-Produktion verantwortlich gemacht wird.

ZUSAMMENFASSUNG

Molekulare Mechanismen der Kontraktion

Die quergestreiften Myofibrillen der Muskelfasern bestehen aus unzähligen hintereinandergeschalteten Sarkomeren, die ihrerseits aus anisotropen, dunklen A-Banden und hellen isotropen I-Banden bestehen. Letztere enthalten die sehr dünnen Aktinfilamente, die in den A-Banden mit den etwas dickeren Myosinfilamenten überlappen. Bei der Muskelverkürzung werden die dünnen Filamente an den dicken Myosinquerbrücken zur Sarkomermitte gerudert. Myosin ist ein molekularer Motor mit ATP als Muskelkraftstoff, der die Ruderbewegungen der Querbrücken antreibt. Myosin ist also eine ATPase, welche die bei der ATP-Hydrolyse frei werdende chemische Energie in mechanische Arbeit (Ruderschlag) und Wärme transformiert. Um die Querbrücken vom Myosin zu lösen, ist die Bindung von ATP nötig. Fehlt ATP, so verfällt der Muskel in Totenstarre.

Regulation der Muskelkontraktion

Bei der elektromechanischen Kopplung laufen die Aktionspotenziale über das T-System in die Muskelfaser hinein und bewirken die Freisetzung von Ca^{2+}-Ionen aus den terminalen Zisternen des sarkoplasmatischen Retikulums. Ca^{2+} bindet an Troponin und löst über Konformationsänderung im Troponin-Tropomyosin-Komplex eine Querbrückenrudertätigkeit sowie eine Aktivierung der Myosin-ATPase aus. Wird das Ca^{2+} wieder durch die Calciumpumpe in das sarkoplasmatische Retikulum zurückgepumpt, hört die Querbrückentätigkeit auf, und der Muskel erschlafft. Bei repetitiver Reizung kommt es zur Summation der Einzelzuckungen und schließlich zum Tetanus. Die Muskelkraft wird durch das ZNS über 2 Mechanismen reguliert, nämlich durch Rekrutierung motorischer Einheiten und Steigerung der Erregungsrate der α-Motoneurone.

Muskelmechanik

Bei einer isometrischen Kontraktion entwickelt ein Muskel Kraft, ohne seine Länge zu ändern; verkürzt er sich bei der Kraftentwicklung, spricht man von auxotonischer Kontraktion. Die isometrische Kontraktionskraft hängt von der Vordehnung des Muskels bzw. von der Sarkomerlänge ab. Wird nämlich die Muskelfaser über die Optimallänge hinaus gedehnt, nehmen die Filamentüberlappung und die Muskelkraft ab. Beim ruhenden Muskel wird die Beziehung zwischen Kraft und Muskellänge durch die Ruhedehnungskurve beschrieben. Bei einer isotonischen Kontraktion verkürzt sich der Muskel bei konstanter Muskelspannung. Unterstützungskontraktion und Anschlagskontraktion stellen Kombinationen aus isometrischen und isotonischen Kontraktionen dar.

Pathophysiologie des muskulären Systems

Die Myasthenia gravis beruht auf dem Vorhandensein von Antikörpern gegen den Acetylcholinrezeptor. Im Bereich des Sarkolemms führen Defekte am Dihydropyridin(DHP)-Rezeptor zur hypokaliämischen periodischen Paralyse, Störungen im Bereich der Natriumkanäle zur Paramyotonia congenita und Defizite der Membranleitfähigkeit von Chloridkanälen zur Myotonia congenita. Im sarkoplasmatischen Retikulum führen Defekte des Ryanodinrezeptors zur malignen Hyperthermie. Ein Mangel des Dystrophinproteins bedingt die Duchenne-Dystrophie und ein Mangel an Muskelphosphorylase die Glykogenose Typ V (Morbus McArdle).

Glatter Muskel

Der glatten Muskulatur fehlt die für Herz- und Skelettmuskulatur so typische Querstreifung, denn die Aktin- und Myosinfilamente sind nicht regelmäßig angeordnet. Bei der Kontraktion verschieben sie sich sehr viel langsamer als bei der Skelettmuskulatur. Tonische glatte Muskeln sind deshalb besonders geeignet für unermüdliche Halteleistungen. Bei der Aktivierung des glatten Muskels strömen Ca^{2+}-Ionen durch spannungsgesteuerte Calciumkanäle der Zellmembran sowie – durch IP_3 vermittelt – durch Calciumkanäle aus dem sarkoplasmatischen Retikulum in das Myoplasma. Ca^{2+} bindet an Calmodulin, der Ca^{2+}-Calmodulin-Komplex aktiviert die Myosin-leichte-Ketten-Kinase, die ihrerseits die leichten Ketten des Myosins phosphoryliert, sodass der glatte Muskel kontrahiert. Bei der Muskelrelaxation werden die leichten Ketten dephosphoryliert und die Ca^{2+}-Ionen durch Na^+/Ca^{2+}-Austauscher sowie durch Calciumpumpen der Zellmembran und des sarkoplasmatischen Retikulums aus dem Myoplasma entfernt. Funktionell gibt es 2 Muskeltypen: den Single-Unit-Typ, der myogene Aktivität aufweist und Schrittmacherfunktion ausübt, und den Multi-Unit-Typ, der neurogen innerviert wird und eine geringere elektrische Kopplung zwischen den Zellen aufweist.

046 IMPP-Fragen

Fragen

1 Beschreiben Sie den anatomischen Aufbau eines Skelettmuskels bis auf die Ebene der Sarkomere.
2 Zeichnen Sie schematisch die Querstreifung einer Myofibrille. Was ist die Ursache dieser Querstreifung?
3 Nennen Sie wichtige Muskelproteine.
4 Worin unterscheiden sich verschiedene Muskelfasertypen (mindestens 5 Unterschiede)?
5 Was versteht man unter einem dicken und einem dünnen Filament?
6 Was versteht man unter der „Filament-Gleit-Theorie"?
7 Wie stellt man sich die Kraftentwicklung im Skelettmuskel vor?
Denken Sie bei der Beantwortung an die Rolle von ATP, Aktin, Myosin und die Querbrückentheorie.
8 Welchen Zyklus durchläuft das Myosin? Welche Rolle spielt das Aktin dabei?
9 Welche Rolle hat ATP in diesen Abläufen?
10 Welche Abläufe finden zwischen Nervenerregung und Muskelkontraktion statt?
Denken Sie bei der Beantwortung an Transmitter, Endplatten- und Aktionspotenzial.
11 Wie wird die Kontraktion beendet?
12 Nennen Sie verschiedene Kontraktionsformen. Zeichnen Sie für jede Kontraktionsform ein Längen-Spannungs-Diagramm.
13 Wie wird die Kraftentwicklung des Muskels reguliert?
Denken Sie bei der Beantwortung daran, welche Rolle die motorischen Einheiten dabei spielen.
14 Welche Energieressourcen benutzt der Muskel?
15 Nennen Sie erbliche Muskelerkrankungen und deren Ursache.

16 Wie wird der Querbrückenzyklus in der glatten Muskulatur aktiviert?
Denken Sie bei der Beantwortung der Frage an Calmodulin und die MLCK.
17 Wie wird die Myosinphosphatase reguliert?
18 Welche Rolle spielen cAMP und cGMP bei der Regulation der Kontraktion der glatten Muskulatur?
Denken Sie bei der Beantwortung an die Bildung von cAMP und cGMP, an den Calciumhaushalt der glatten Muskelzelle und die Myosinphosphatase.
19 Was versteht man unter phasischer und tonisch kontrahierender glatter Muskulatur?
20 Worin unterscheiden sich Single- und Multi-Unit-glatte-Muskulatur?

4.3 Motorik – Bewegung und Haltung

M. Illert

Kasuistik

Richard, ein 53-jähriger Manager aus der Lebensmittelbranche, leidet an Hochdruck (arterieller Blutdruck 180/100 mmHg). Nach einer hektischen Woche mit vielen Reisen, mehreren Geschäftsessen und wenig Schlaf geht er am Samstag mit seiner Familie auf den Wochenmarkt. Ihm wird plötzlich übel und schwindelig, er fühlt sich müde und apathisch. Sein Sohn bringt ihn nach Hause. Dort entwickelt sich innerhalb einer Stunde eine Lähmung des linken Arms und des linken Beins, das Körpergefühl ist erhalten, Richard ist ansprechbar, Fragen beantwortet er inhaltlich richtig, aber verzögert. Der Sohn informiert einen befreundeten Arzt, der Richard sofort in die Klinik einweist. In der Klinik wird ein Schlaganfall nach einer ischämischen Durchblutungsstörung in der rechten Capsula interna diagnostiziert. Wegen des nur kurzen Zeitfensters nach Auftreten der ersten Symptomatik führen die Ärzte auf der Stroke-Unit eine Lyse der Hirngefäße durch, die erfolgreich verläuft.

Nach wenigen Tagen hat sich der Zustand von Richard deutlich gebessert. Er spricht, wenn auch mit leichten Wortfindungsstörungen, nimmt an der Umwelt teil und ist zeitlich und räumlich voll orientiert. Arm und Bein sind wieder beweglich. Die Motorik der Hand und der Finger ist eingeschränkt, Richard befürchtet, dass er nie mehr wird Klavier spielen können. Auch das Essen mit Messer und Gabel fällt ihm schwer. Er kann wieder gehen, aber das linke Bein, in dem die Muskeldehnungsreflexe erhöht sind, folgt nicht so, wie er will. Es fühlt sich steif an, er hinkt, manchmal schießen Kontraktionen in die Muskulatur ein.

Nach einem halben Jahr geht Richard wieder seinem Beruf nach. Der hohe Blutdruck wird erfolgreich therapiert. Richard hat sein Arbeitspensum geregelter über die Woche verteilt. Seine Befürchtungen bezüglich des Klavierspiels haben sich bewahrheitet. Da er die Finger nicht mehr unabhängig voneinander bewegen kann, sieht er hierfür keine Möglichkeiten mehr. Die Beinmotorik aber hat sich nach intensivem Training auf dem Laufband deutlich verbessert, und Richard macht erste Versuche, seine Fitness durch Walking aufrechtzuerhalten.

Zur Orientierung

Das ZNS entwickelt als eine seiner frühesten Leistungen die Fähigkeit, Bewegungen durchzuführen und zu strukturieren. **Bewegung** ist die Ortsveränderung des Körpers oder eines seiner Teile. Eine Bewegung ist immer auf ein Ziel gerichtet. **Haltung** ist die Aufrichtung des Körpers gegen die Schwerkraft. Die Haltung der Extremitäten, des Rumpfes und des gesamten Körpers geht auf die Kontraktion der Antischwerkraftmuskeln zurück, der physiologischen Extensoren.
Bewegung und Haltung sind Folge von bewussten oder automatischen (= unbewussten) Prozessen. Es gibt keine scharfe Trennung zwischen dem bewussten und dem automatischen Anteil einer Bewegung, sondern nur fließende Übergänge.
Die motorischen Fähigkeiten sind bei Geburt noch nicht vollständig ausgebildet, sie müssen durch aktives Üben allmählich erlernt werden. Dieser Lernprozess ist nicht auf die Kontrolle eines einzelnen Muskels ausgerichtet, sondern auf die Koordination und den zeitlichen Einsatz von funktionellen Muskelgruppen. Motorisches Lernen betrifft also die Koordination von Gelenken. Lernen und Gebrauch sind untrennbar miteinander verbunden: Wir lernen beim Bewegen, und wir bewegen uns so gut, wie wir es gelernt haben.

4.3.1 Zielmotorik

Am Beginn jeder Willkürbewegung steht der Handlungsantrieb, in dem Empfindungen, wie z. B. Hunger, realisiert werden. Er löst eine Kette ineinandergreifender neuronaler Prozesse aus, die sich formal in verschiedene Schritte unterteilen lassen (➤ Abb. 4.23): Entschluss, Programmierung und Durchführung.

Entschluss Der **Handlungsantrieb** geht auf die Aktivität in kortikalen und subkortikalen Motivationsarealen zurück; die limbischen Kortizes sind besonders wichtig. Auf den Handlungsantrieb reagierend, entwickelt das Gehirn eine **Bewegungsstrategie** (z. B. Griff nach einem Stück Brot bei Hunger). Diese Phase wird mit dem Entschluss, eine Bewegung durchzuführen, beendet. Beide Vorgänge bilden die Entschlussphase.

Programmierung Die geplante Bewegung (Ergreifen des Brotes) wird in eine **Abfolge neuronaler Signale** umgesetzt, das **Programm.** Ein Programm ist die neuronale Repräsentation einer Bewegung, d. h. eine zeitlich und räumlich organisierte Abfolge spezifischer neuronaler Kommandos. In dem Programm werden die Anfangs- und Randbedingungen der Bewegung festgestellt und definiert. Um z. B. die Hand zum Brot zu bringen, werden zunächst die Lagekoordinaten des Brotes im

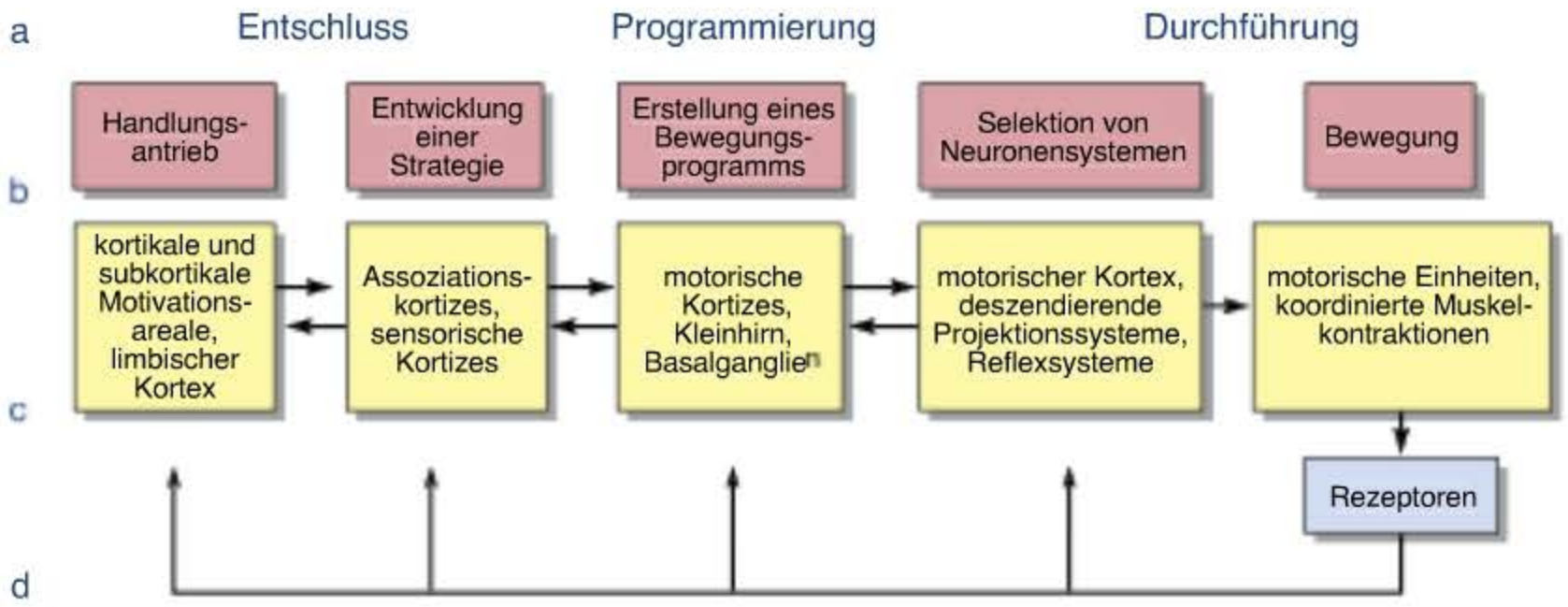


Abb. 4.23 Entstehung von Bewegung. Das ZNS generiert „Bewegung" in einer Folge komplexer Verarbeitungsschritte, die in verschiedenen neuronalen Systemen sowohl sequenziell als auch parallel ablaufen.
a Aufgliederung der Zielmotorik in Phasen, die sich vom Entschluss über die Programmierung bis zur Durchführung aneinander anschließen.
b Funktionen, die vom ZNS in diesen Phasen realisiert werden.
c Neuronale Gebiete und Systeme, die an der Ausarbeitung dieser Funktionen beteiligt sind. Es sind nur die hauptsächlichen Gebiete genannt. Die Pfeile symbolisieren neuronale Verbindungen zwischen den jeweiligen Systemen. Die reziproke Verschaltung zeigt, dass eine „Funktion" aus der Interaktion mehrerer neuronaler Systeme entsteht.
d Durch die Bewegung werden Rezeptorsysteme aktiviert, deren Erregung nach zentral zurückgemeldet wird. Diese Reafferenz informiert das Gehirn über den Verlauf der Bewegung.

Raum in Körperkoordinaten transformiert, woraus dann die notwendigen Änderungen der Gelenkwinkel bestimmt werden. Weiter erfasst das Programm die momentane Position von Handgelenk und Fingern. Zusätzlich muss die Blickrichtung berücksichtigt werden wie auch die Position des Körpers im Raum und seine Orientierung zum Bewegungsziel.

Bewegungsdurchführung Die spezifizierten Neuronensysteme werden in der programmierten Abfolge und Stärke aktiviert **(Selektion).** Dies geschieht über die großen Trakte des Nervensystems, die die Bewegungssignale aus dem Kortex auf die nachgeschalteten Neurone übertragen. Die Signale spezifizieren die Muskelgruppen, die in Aktion gebracht werden, und stellen die Stärke und die zeitliche Abfolge der Kontraktionen ein. Parallel dazu optimieren sie die Übertragung in den afferenten Systemen, die von der Bewegung betroffen sind. Dadurch wird die Information des ZNS über den Verlauf der Bewegung gesichert. Als Folge der neuronalen Prozesse werden die motorischen Einheiten des neuromuskulären Apparats aktiviert, die Gelenke ändern ihre Stellung, und der Körper führt eine zielgerichtete Bewegung durch.

Neuronale Systeme Die 3 Phasen einer Bewegung, „Entschluss, Programmierung und Durchführung", sind eng miteinander verzahnt. Sie laufen nicht nur sequenziell, sondern auch parallel ab. Zumindest teilweise können die entsprechenden Funktionen verschiedenen ZNS-Arealen zugeordnet werden.

MERKE
Handlungsantrieb, Programmierung und Bewegungsansteuerung verlaufen parallel ineinander verzahnt ab.

Klinik Motorische Störungen
Dem Konzept, dass Handlungsentschluss, Bewegungsprogramm und Bewegungsdurchführung verschiedenen neuronalen Systemen zugeordnet sind, kommt für die Pathophysiologie der motorischen Störungen eine große Bedeutung zu. So gibt es Erkrankungen des ZNS, bei denen vorwiegend die Programmierung der Bewegungen gestört ist (z. B. bei Prozessen im Hemisphärenbereich des Zerebellums), während bei Erkrankungen in anderen Gebieten die Bewegungsdurchführung (z. B. Prozesse im motorischen Kortex) oder auch der Handlungsentwurf (z. B. Prozesse in Assoziationssysteme) betroffen sein kann. Es ist offensichtlich, dass jeweils andere Symptomatiken auftreten.

Bereitschaftspotenzial
Während des Handlungsentwurfes und der Programmerstellung, also vor der Bewegung, ändert sich die neuronale Aktivität des zerebralen Kortex. Das Bereitschaftspotenzial ist ein Indikator dieser Aktivität (➤ Abb. 4.24, ➤ Abb. 5.7). Es tritt vor Bewegungsbeginn über weiten Gebieten des Gehirns, besonders über den frontalen, parietalen und limbischen Assoziationskortizes, auf. Über dem Vertex, also über dem Areal des supplementär-motorischen Kortex, hat es seine größte Amplitude. Die Dauer und die Form dieses Potenzials sind mit der Schwierigkeit der geplanten motorischen Aufgabe korreliert. Bei komplizierten, fordernden Aufgaben dauert es länger, und seine Amplitude ist größer als bei leichteren Aufgaben. Das Bereitschaftspotenzial ist ein Ausdruck der Aktivität des Kortex während der Entschluss- und Programmierungsphasen.

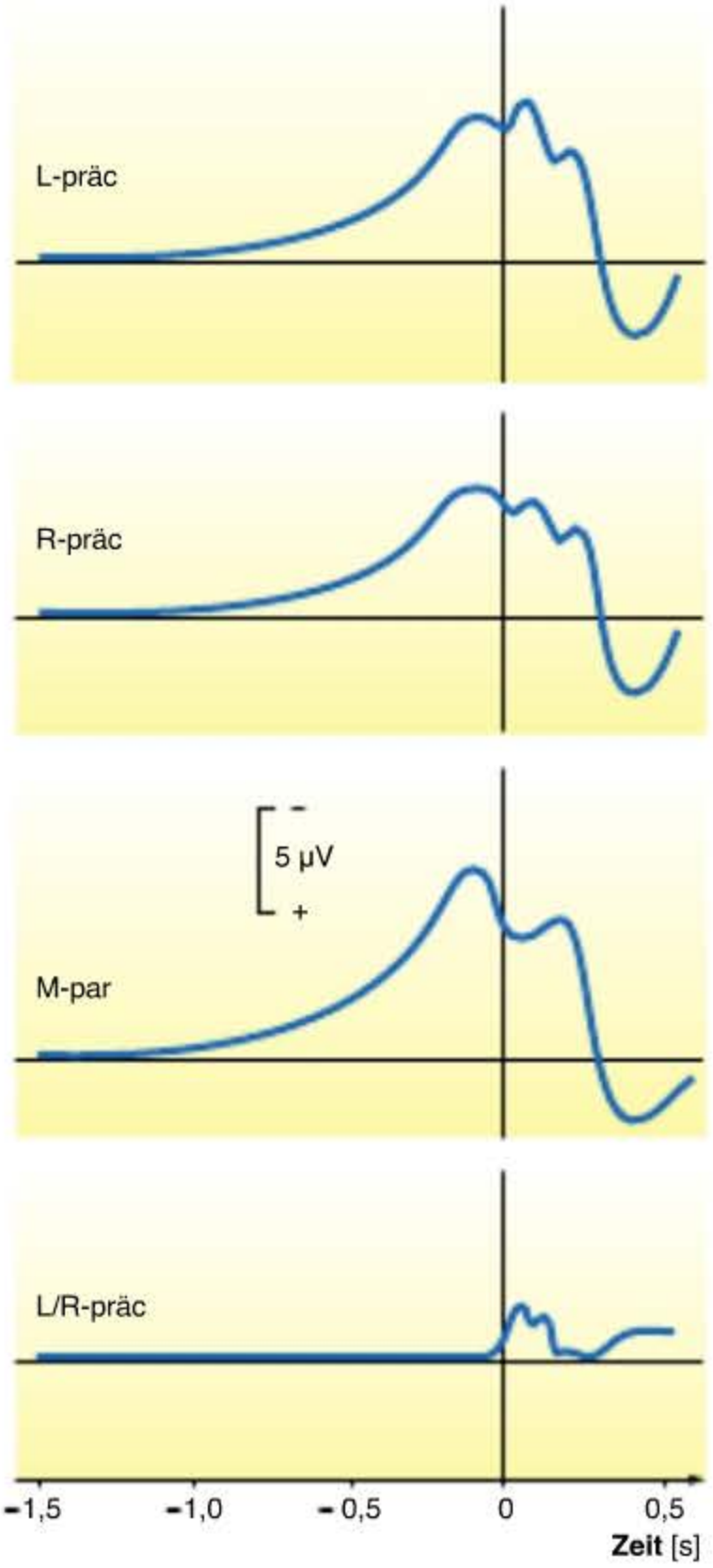


Abb. 4.24 Bereitschaftspotenzial und prämotorische Positivierung. Die neuronale Aktivität des zerebralen Kortex ändert sich mehrere 100 ms vor Beginn einer zielgerichteten Bewegung. Dieses Bereitschaftspotenzial (lang anhaltende Negativierung) ist das elektrische Korrelat des Handlungsantriebs, der Strategieentwicklung und der Erstellung des Bewegungsprogramms. Die Abbildung zeigt Ableitungen bei einem Probanden, der den rechten Zeigefinger willkürlich bewegte. Die Potenziale wurden mit Schädelelektroden (ähnlich dem EEG) an den angegebenen Orten registriert (L-präc: linker präzentraler [prämotorischer] Kortex; R-präc: rechter präzentraler [prämotorischer] Kortex; M-par: parietaler Kortex, Mittellinie; L/R-präc: bipolare Ableitung L-präzentraler und R-präzentraler Kortex, dadurch Subtraktion und Wegfall gleicher Signale). Jede Kurve ist eine Mittelwertkurve der Signale während etwa 1000 Bewegungen. Die Bewegung des Zeigefingers beginnt zum Zeitpunkt 0, links davon ist der Zeitraum vor der Bewegung dargestellt, rechts der Zeitraum danach. Das Bereitschaftspotenzial tritt etwa eine Sekunde vor der Bewegung bilateral als Negativierung über den präzentralen und parietalen Regionen auf (bei L/R-präc wird keine Negativierung registriert, da das Bereitschaftspotenzial beidseitig mit gleicher Amplitude und Zeitgang auftritt). Etwa 150 ms vor der Bewegung wird das Potenzial positiv (prämotorische Positivierung). Anschließend daran, etwa 50–100 ms vor der Bewegung, beginnt das Motorpotenzial auf dem zur Bewegung kontralateralen motorischen Kortex (Auftreten eines Potenzials jetzt auch in der L/R-präc-Ableitung). Die prämotorische Positivierung entspricht dem Übergang von der Programmerstellung zur Selektion der Bewegungssysteme. Das Motorpotenzial entspricht der Aktivierung der Zellen auf dem motorischen Kortex, die die hierarchisch tiefer gelegenen Zentren und die Effektoren aktivieren. Die Potenziale nach Bewegungsbeginn sind durch Reafferenz hervorgerufen [4.11].

4.3.2 Sensorische Afferenz

Bewegungen erreichen ihr Ziel nur dann, wenn das Gehirn über die Umwelt, die momentane Situation des Körpers und den Ablauf der Bewegung informiert wird. Die Pfeile in ➤ Abb. 4.23d symbolisieren diesen Informationsfluss. Vier Funktionen werden dabei erfüllt:

- **Information:** Das ZNS wird über die Umwelt und die Position des Körpers im Raum informiert. Dieser Prozess läuft kontinuierlich ab und legt die Ausgangsbedingungen fest, in denen eine Handlungsstrategie definiert und die Bewegung programmiert werden kann.
- **Anpassung:** Bei der Bewegungsdurchführung wird das ursprüngliche Kommandosignal verändert und an die Situation des sich bewegenden Körpers und des sich vielleicht auch bewegenden Ziels angepasst. Die übergeordneten programmierenden Zentren werden über diese Änderungen des ursprünglichen Kommandosignals informiert.
- **Reafferenz:** Die Bewegung einer Extremität aktiviert Rezeptoren – jede Bewegung schafft Afferenz. Diese Reafferenz ist bewegungsspezifisch, und ihre Rückmeldung informiert das ZNS über den Fortgang und den Ablauf der Bewegung.
- **Bewegungskorrektur:** Die Reafferenz wird benutzt, um die Durchführung einer Bewegung zu korrigieren. Dazu wird eine Kopie des zentralen Bewegungsprogramms, die **Efferenzkopie**, mit der **Reafferenz** verglichen. Unterschiede zwischen Reafferenz und Efferenzkopie, die auf ein Abweichen der tatsächlichen von der geplanten Bewegung hindeuten, erzeugen ein Korrektursignal, das dann das Bewegungsprogramm entsprechend ändert.

Klinik Pathologische Bewegung
Bleibt die Rückmeldung aus der Peripherie zu den übergeordneten Zentren aus, ist die Bewegungsdurchführung gestört. Dies kann sich in pathologischen Bewegungsformen äußern, wie z. B. einem Tremor (unwillkürliches Zittern durch rasch aufeinanderfolgende rhythmische Kontraktionen antagonistischer Muskeln).

MERKE
Afferente, sensorische Informationen sind für die Planung, die Durchführung und den Erfolg einer zielgerichteten Bewegung entscheidend.

Um die sensorische Reafferenz zu sichern, stellt jedes Bewegungsprogramm neben der Ansteuerung der Effektoren gleichzeitig die Übertragungscharakteristik der sensorischen Rückmeldung aus der Körperperipherie ein. Die Kontrolle und Steuerung der neuronalen Systeme, die die vom ZNS erwartete Reafferenz nach zentral übertragen, erfolgen über prä- und postsynaptische Mechanismen. Sie setzen sowohl am afferenten Eingang an (z. B. präsynaptische Hemmung afferenter Neurone, vgl. ➤ Kap. 2.4.4) wie auch an zentralen Schaltkernen (z. B. efferente Kontrolle der Verarbeitung in den Hinterstrangkernen, vgl. ➤ Kap. 3.1.3).

ZUSAMMENFASSUNG
Motorik ist ein zielgerichtetes Verhalten, das den Körper in der Umwelt bewegt und mit dieser interagiert. Die verschiedenen Komponenten der Motorik sind im ZNS unterschiedlich lokalisiert und einem ständigen Verarbeitungs- und Aktualisierungsprozess unterworfen.

Fragen

1 Motorik ist auf dem Kortex lokalisiert. Welche Areale erfüllen welche Funktionen, und welche pathophysiologische Konsequenzen hat ein solches Organisationsprinzip?
2 Was ist der Beitrag der sensorischen Information zur Motorik? Berücksichtigen Sie hierbei die Abfolge einer motorischen Handlung.

047 IMPP-Fragen

4.4 Zerebraler Kortex

M. Illert

Zur Orientierung

Die zerebralen Hemisphären sind an der Steuerung und Durchführung vieler höherer Funktionen beteiligt. In ihnen laufen die wesentlichen Prozesse zur Wahrnehmung der Umwelt ab, sie steuern und planen die Zielmotorik, sie nehmen an der Festlegung der emotionalen Motivationslage teil, und sie organisieren die intellektuellen Leistungen des Gehirns. Der primäre motorische Kortex, der prämotorische Kortex, der supplementär-motorische Kortex und der posterior-parietale Kortex sind direkt in die Ausarbeitung und Durchführung zielgerichteter Bewegungen eingebunden. Darüber hinaus ist der frontale Assoziationskortex von Bedeutung. Er steuert die Motorik aus dem Verhaltenskontext heraus.

4.4.1 Primärer motorischer Kortex

Der primäre motorische Kortex ist im Gyrus praecentralis lokalisiert und umfasst die Area 4 (➤ Abb. 4.25). Er wird auch als M1 oder MS-1 bezeichnet. Aus ➤ Abb. 4.23 ist ersichtlich, dass er Ausgangsstation für die Durchführung eines Bewegungsprogramms ist.

Somatotopischer Aufbau

Kontra- und bilaterale Repräsentation Der englische Neurologe J. H. Jackson wies in der zweiten Hälfte des 19. Jahrhunderts als Erster nach, dass die Motorik einer Extremität im kontralateralen Kortex repräsentiert ist. In der kortikalen Repräsentation des Körpers wird seine Somatotopie eingehalten (topographisch korrekte Anordnung der Körperteile; ➤ Abb. 4.26). Eine elektrische Reizung des motorischen Kortex bringt Muskelgruppen auf der **kontralateralen** Seite des Körpers zur Kontraktion (Kreuzung der kortikalen Efferenzen). Aktivierung der Neurone am Vertex löst eine Kontraktion der Hüft- und Kniemuskulatur aus, Aktivierung der Neurone im Bereich der Fissura Sylvii eine Kontraktion der Muskulatur im Gesichts- und Mundbereich. Die Zungen- und Schlundmuskulatur hat im Gegensatz zur Extremitäten- und Rumpfmuskulatur eine **bilaterale Repräsentation.**

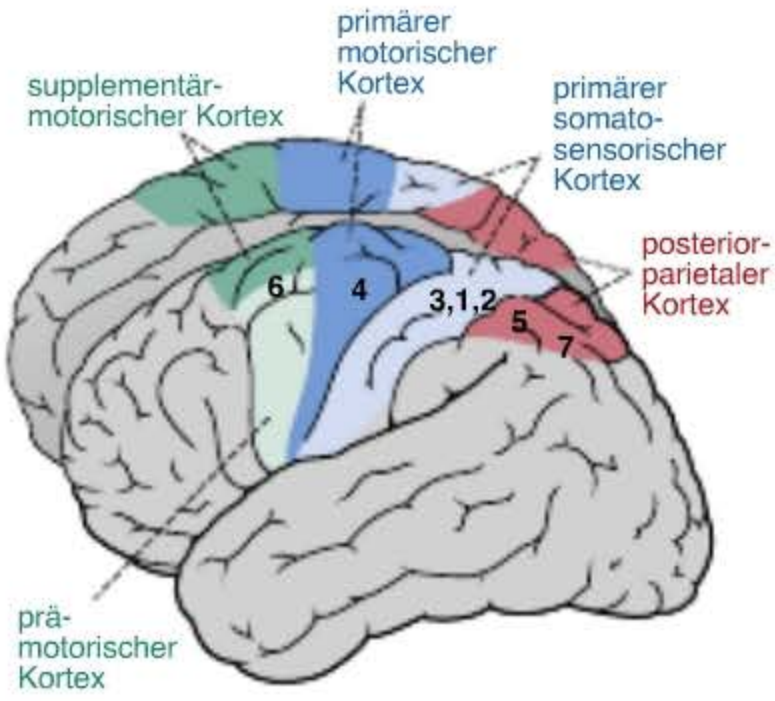


Abb. 4.25 Motorische Gebiete des zerebralen Kortex. Die Areale liegen in der Nähe des Gyrus praecentralis. Primärer motorischer Kortex: Area 4; supplementär-motorischer Kortex: Area 6, medial; prämotorischer Kortex: Area 6, lateral; primärer somatosensorischer Kortex: Areae 1, 2, 3; posterior-parietaler Kortex: Areae 5, 7 (Angaben der Kortexgebiete nach Brodmann) [4.12].

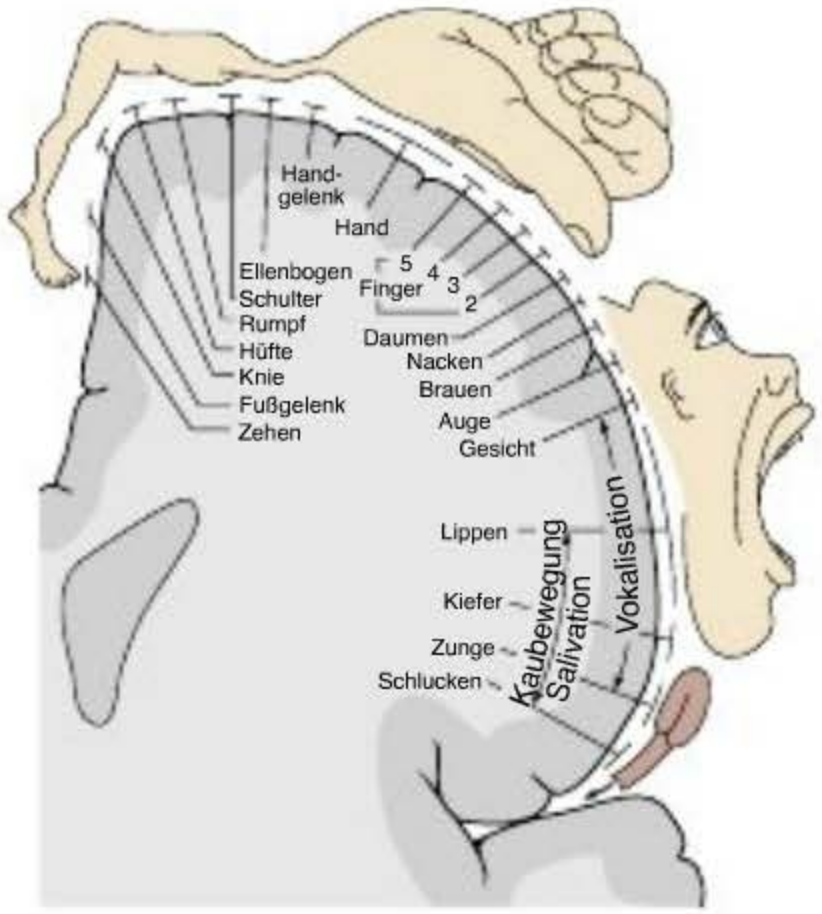


Abb. 4.26 Somatotopische Repräsentation der Motorik auf dem Kortex. Querschnitt durch den primären motorischen Kortex einer Hemisphäre (die Mittellinie ist im Bild links gelegen) mit schematisierter Darstellung der somatotopischen Repräsentation auf dem Gyrus praecentralis (Homunkulus). Reizung an den bezeichneten Kortexstellen führt zu Muskelkontraktionen in den entsprechenden Gebieten. Die einzelnen Körperbereiche gehen ineinander über [3.8].

Homunkulus Der Homunkulus in ➤ Abb. 4.26 zeigt, dass die motorische Repräsentation verzerrt ist. Gesichts- und Handbereich sind im Vergleich zum Fuß- und Rumpfbereich überproportional groß, was auf eine besonders große Anzahl von Neuronen hinweist, die die Gesichts- und Handmotorik organisieren. Dem entspricht die besondere Bedeutung, die diese Systeme für die Evolution des Menschen hatte (bei allen Spezies gibt es artspezifische Disproportionen der kortikalen motorischen Repräsentation).

Motorische Effekte bei Reizung außerhalb Area 4

Motorische Reaktionen können auch von Gebieten außerhalb der Area 4 ausgelöst werden. Diese erstrecken sich auf den Gyrus postcentralis (Areae 1, 2, 3), den prämotorischen Kortex und den supplementär-motorischen Kortex (➤ Abb. 4.25). Auch diese Areae besitzen eine, wenn auch gröbere, somatotopische Ordnung. Die von Area 4 auslösbaren Bewegungen unterscheiden sich von den motorischen Reizeffekten der anderen Kortizes: In Area 4 ist die Schwelle zur Auslösung der Bewegungen niedriger, und die Bewegungen sind weniger komplex als bei Reizung in den anderen Kortizes.

MERKE

Die Motorik ist auf den motorischen Kortizes in einer somatotopisch korrekten Abfolge repräsentiert.

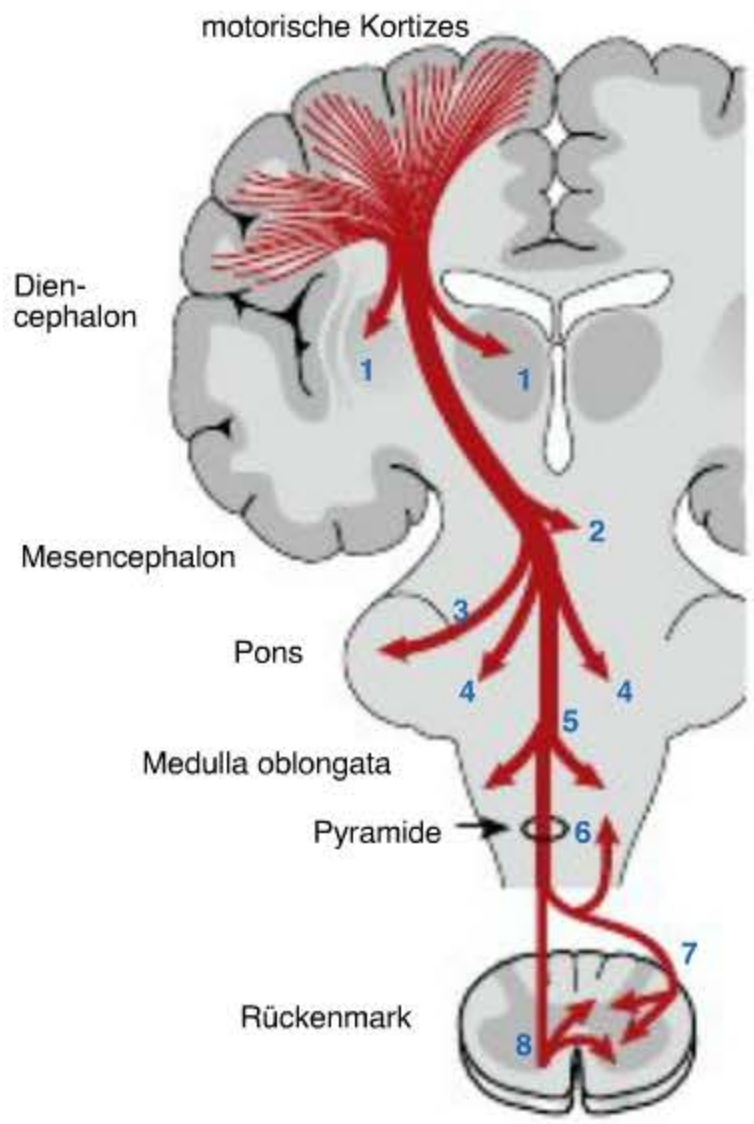


Abb. 4.27 Projektion der efferenten Systeme. Die kortikalen Efferenzen projizieren als mächtiges Traktsystem in subkortikale und spinale Kerngebiete. Aus der abnehmenden Dicke der Projektion in der Abbildung wird deutlich, dass die kortikale Efferenz zu einem großen Teil in den supraspinalen Gebieten terminiert, nur ein kleiner Teil erreicht das Rückenmark. 1 = kortikostriatale und kortikothalamische Trakte, 2 = kortikorubrale Trakte, 3 = kortikopontine Trakte, 4 = kortikoretikuläre und kortikobulbäre Trakte, 5 = kortikooliväre Trakte, 6 = Tractus corticocuneatus und corticogracilis, 7 = Tractus corticospinalis lateralis, 8 = Tractus corticospinalis ventralis [4.13].

Projektionssysteme

Drei Projektionssysteme verlassen die motorischen Kortexareale:

- **Kommissurale Systeme** kreuzen durch den Balken auf das somatotopisch entsprechende Gebiet des kontralateralen Kortex.
- **Assoziationssysteme** verbinden innerhalb einer Hemisphäre die somatotopisch entsprechenden Kortexareale.
- **Efferente Systeme** projizieren in subkortikale Kerngebiete und in das Rückenmark.

Die großen und kleinen Pyramidenzellen der kortikalen Zellschichten III–VI sind die Zellkörper der efferenten Systeme. In einem mächtigen Faserbündel ziehen die Axone aus der kortikalen weißen Substanz in die nachgeschalteten Kerngebiete (➤ Abb. 4.27). Dabei teilen sie sich in mehrere Untersysteme auf.

MERKE

Die efferente Projektion von den motorischen Kortizes erreicht viele Zielsysteme.

Projektionsmechanismen Zwei Projektionsmechanismen werden benutzt:

- Ein Axon erreicht mit Kollateralen mehrere Kerngebiete (z. B. Kollateralen eines kortikospinalen Axons in den Pons, die Hinterstrangkerne und in zervikale und lumbale Rückenmarksegmente).
- Ein Axon baut „private" Verbindungen auf (z. B. kortikostriatales Axon, das ohne Kollateralen nur in das angegebene Zielgebiet projiziert).

Kollaterale Projektionen sind die Regel, private Projektionen sind selten. Dies ist weniger ein anatomisches als ein funktionelles Problem. Die Information des privat projizierenden Neurons ist spezifisch für das innervierte Kerngebiet. Die Information des über Kollateralen an verschiedene Stellen projizierenden Neurons ist hingegen so gehalten, dass sie von allen Empfängerstrukturen gelesen und benutzt werden kann.

Kortikale Efferenzen

Beim Menschen sind 30% der Traktneurone in der Area 4 lokalisiert, 30% in Area 6, 40% im parietalen Kortex, besonders in den Areae 1, 2, 3.

Pyramidenbahn Kortikospinale und kortikobulbäre Bahnen verlaufen in einer somatotopischen Anordnung durch die Capsula interna in den Pons, wo sie sich in getrennt liegende Bündel gruppieren. Im ventralen Teil der Medulla bilden sie die medullären Pyramiden. Am Übergang von Medulla zum Rückenmark kreuzen die meisten kortikospinalen Fasern und bilden den lateralen kortikospinalen Trakt. Während und nach dieser Kreuzung verlässt die Projektion zu den Hinterstrangkernen das Traktsystem. Ein kleinerer Teil der kortikospinalen Axone kreuzt nicht, sondern verläuft als ventraler kortikospinaler Trakt ins Rückenmark und kreuzt dort auf spinaler Ebene (➤ Abb. 4.27).

Nomenklatur der Pyramidenbahn

Die durch die medullären Pyramiden verlaufenden Axone werden als Pyramidenbahn bezeichnet. Die häufige Gleichsetzung dieses Begriffs mit dem kortikospinalen Trakt ist falsch, da die Pyramidenbahn zusätzlich die funktionell wichtige kortikobulbäre Projektion zu den Hinterstrangkernen enthält (➤ Abb. 4.27). Der Begriff „extrapyramidales motorisches System" wurde ursprünglich eingeführt, um die außerhalb der Pyramide verlaufenden motorischen Trakte (z. B. rubrospinaler Trakt, retikulospinale Trakte) von der Pyramidenbahn abzugrenzen. Heute wissen wir, dass diese Traktsysteme anatomisch und funktionell sehr eng mit der Pyramidenbahn verknüpft sind. Beispielsweise werden retikulospinale Neurone, die außerhalb der Pyramide ins Rückenmark projizieren, in der Regel von Kollateralen kortikospinaler Axone aktiviert. Funktionell äußert sich diese enge Verschaltung in einer Koaktivierung beider Systeme bei Bewegungen. Die Fiktion der Trennung eines „Pyramidenbahnsystems" von einem „extrapyramidalen motorischen System" ist deshalb unhaltbar, und der Begriff „extrapyramidales System" sollte aufgegeben werden. Aus funktionellen Gründen ist es auch wenig sinnvoll, die außerhalb der Pyramide verlaufenden großen Traktsysteme mit ihren völlig unterschiedlichen Aufgaben in einem gemeinsamen anatomischen Begriff zu vermengen.

In der Pyramide des Menschen verlaufen etwa eine Million Fasern. Davon besitzen:

- 1,7% einen Durchmesser von 11–20 µm,
- 40% einen Durchmesser von 1–4 µm,
- 50% einen Durchmesser von unter 1 µm.

Diesem breiten Spektrum der Faserdurchmesser entsprechen die Leitungsgeschwindigkeiten, die sich zwischen 7 und 70 m/s verteilen (➤ Tab. 2.3). Entgegen weit verbreiteter Annahme ist die Pyramidenbahn also durchaus kein „schnell leitender" Trakt mit vorwiegend dicken Axonen.

Kortikospinaler Trakt Er projiziert durch das gesamte Rückenmark, von den zervikalen bis in die oberen sakralen Segmente. Der Trakt endet in drei verschiedenen Gebieten der grauen Substanz:

- Das phylogenetisch älteste Endigungsgebiet ist im **Hinterhorn**, wo die kortikospinalen Axone auf die Interneurone in den Übertragungskanälen der sensorischen Afferenzen projizieren. Dieser Teil des kortikospinalen Systems dient der Einstellung der sensorischen Rückmeldung während einer Bewegung (➤ Kap. 4.3.2). Die Zellkörper der entsprechenden Axone sind in den somatosensorischen Gebieten des Kortex lokalisiert (Areae 1, 2, 3).
- Das umfassendste Endigungsgebiet ist der **intermediäre Bereich** zwischen Zentralkanal und lateralem Funiculus, wo die Axone auf die Interneurone der spinalen Reflexwege projizieren.
- Das dritte Projektionsgebiet ist im **Vorderhorn**, in dem die Axone monosynaptisch an den Motoneuronen zur Skelettmuskulatur enden. Die Axone des lateralen Trakts projizieren auf die Motoneurone zur Extremitätenmuskulatur (bevorzugt auf die zur Hand und zu den Fingern), die Axone des medialen Trakts auf die Motoneurone zur Rumpfmuskulatur. Diese monosynaptische Projektion auf die Motoneurone ist phylogenetisch jung.

Kortikobulbärer Trakt Er endet in den sensorischen und motorischen Kerngebieten der Hirnnerven. Sowohl die Projektion zum motorischen Trigeminuskern als auch die zum Fazialiskern sind bilateral. Allerdings ist die Projektion zum Fazialiskern unterschiedlich stark – die Motoneurone zur Muskulatur des unteren Gesichtsbereichs erhalten vom kontralateralen Kortex eine stärkere Projektion als vom ipsilateralen.

Klinik **Gesichtsmuskulatur bei Capsula-interna-Syndrom**

Ischämische Infarkte oder (seltener) Gefäßrupturen in der Capsula interna (innere Kapsel) einer Seite betreffen neben anderen Systemen auch die Pyramidenbahn (Capsula-interna-Syndrom) und äußern sich klinisch als sog. Schlaganfall.

Die obere Gesichtsmuskulatur ist nicht betroffen. Dagegen wird die Muskulatur des unteren Gesichtsbereichs von den Fazialismotoneuronen innerviert. Weil die kontralaterale Seite des Kortex für diese Neuronen „zuständiger" ist als der gleich-

seitige Kortex, der Schaden hier also auch stärker ist, entsteht die Muskelschwäche auf der kontralateralen Seite des unteren Gesichtsbereichs. Typischerweise äußert sich dies als hängender Mundwinkel bei einigermaßen erhaltener Mimik.

Mono- und polysynaptische Projektionen auf spinale Motoneurone

Polysynaptische Projektionen Der größte Anteil der kortikospinalen Axone endet in der Pars intermedia an Interneuronen, die Teile von Reflexwegen zu Motoneuronen sind. Auf diesem Weg mobilisiert der Kortex die in den spinalen Reflexwegen vorliegenden Bewegungsmuster (oder Subprogramme).

Monosynaptische Projektionen Bei den Primaten wird die polysynaptische Projektion auf Motoneurone durch eine monosynaptische Projektion ergänzt, über die Motoneurone unabhängig von den auf sie konvergierenden Reflexwegen aktiviert werden können. In der Evolution eröffnet dies die Möglichkeit zu sehr differenzierten Fertigkeiten, wie z. B. der Entwicklung und dem Gebrauch von Werkzeugen.

MERKE

Es ist nicht die entscheidende Funktion der monosynaptischen Projektion eines Trakts auf Motoneurone, ein neuronales Signal in kürzester Zeit zu übertragen. Bei den großen Leitungszeiten im ZNS (lange Wege, langsame Leitungsgeschwindigkeit) spielt die synaptische Übertragungszeit sowieso nur eine marginale Rolle. Vielmehr garantiert die monosynaptische Projektion, dass das neuronale Signal die Zielneurone **zum geplanten Zeitpunkt** und **mit dem geplanten Inhalt** tatsächlich erreicht. Im Gegensatz dazu ändert die Übertragung eines Signals über Interneurone immer den ursprünglichen Signalinhalt.

Das Ergreifen und die Manipulation von kleinen Objekten setzen die Unabhängigkeit der Fingerbewegungen und eine differenzierte Feinmotorik voraus. Sie sind an die monosynaptische Projektion der kortikalen Pyramidenbahnneurone auf die Motoneurone zur distalen Extremitätenmuskulatur gebunden. Dies wird bei einem isolierten Ausfall der Pyramidenbahn deutlich.

Klinik Pyramidenbahnläsion

Bei den relativ seltenen Fällen einer Läsion der Pyramide wird kein lang anhaltender Zusammenbruch der Zielmotorik beobachtet. Vielmehr stehen Störungen der Geschicklichkeit im Vordergrund, die auf diskrete Störungen der Fingermotorik zurückgehen. So ist der **Präzisionsgriff** (Pinzettengriff), der unabhängige Fingerbewegungen erfordert, beeinträchtigt. Gegenstände werden mit dem **Massengriff** gefasst (Beugung aller Finger bei gleichzeitiger Flexion im Handgelenk). Die langsame und schlecht koordinierte Restmotorik der Finger und der Hand geht auf eine polysynaptische Mobilisierung der Motoneurone über spinale Reflexwege zurück. Diese Reflexwege werden von Bahnen aktiviert, die außerhalb der Pyramide verlaufen und im Hirnstamm von den kortikalen Efferenzen erregt werden.

Eine für die Neurorehabilitation wichtige Frage ist, wie das Gehirn die Aktivierung dieser Bahnen erlernt. Dafür muss ein neues Bewegungsprogramm erarbeitet werden, das diese normalerweise für andere Zwecke benutzten absteigenden Verschaltungen anspricht und jetzt für die Motorik einsetzt. Die entsprechenden, wahrscheinlich retikulospinalen Neurone projizieren auf die Interneurone von spinalen Reflexsystemen, weshalb eine isolierte Aktivierung einzelner Finger nicht mehr möglich ist.

Capsula-interna-Syndrom

Die Symptomatik ist bei einem solchen größeren Ausfall der kortikalen Efferenzen dramatisch (s. o.). Fast regelmäßig kommt es sofort zu einer **schlaffen Lähmung** der kontralateralen Extremitäten. Dies rührt daher, dass die Leitung von Aktionspotenzialen zur Steuerung und Auslösung von Bewegungen in einem sehr großen Teil der kortikalen Efferenzen gestört bzw. unterbrochen ist. Abhängig von der Lokalisation des Insults sind neben der Pyramidenbahn die viel umfangreicheren kortikostriatalen, kortikothalamischen, kortikopontinen, kortikobulbären und kortikoretikulären Trakte betroffen (➤ Abb. 4.27). Die schlaffe Lähmung geht später häufig in einen **spastischen Zustand** über (➤ Kap. 4.5.5). Nach einiger Zeit sind die Eigenreflexe gesteigert. Die Symptome können sich anschließend wieder zurückbilden, aber fast regelmäßig bleiben erhebliche Defizite zurück. Die Motorik ist schlecht steuerbar. Flexor- bzw. Extensorsynergismen stehen im Vordergrund.

Das neurologische Symptombild ist vielfältig. Dies ist nicht weiter erstaunlich, denn neben der Übertragung im kortikospinalen System ist auch die Übertragung in den anderen kortikalen Efferenzen gestört, z. B. zu den subkortikalen Kerngebieten. Zudem sind die thalamokortikalen Fasern betroffen, die ein entscheidendes Glied in der aszendierenden Projektion zum Kortex aus der Körperperipherie, dem Kleinhirn und den Basalganglien sind. Generell gibt es Hinweise dafür, dass die Ausbildung der spastischen Symptomatik und die gesamte Schwere dieser Erkrankung weniger von der Läsion in der Capsula interna per se abhängen als vielmehr von einer gleichzeitigen Einbeziehung des eng benachbarten Thalamus.

Aktivierung kortikaler Neurone

Zeitpunkt Die Mehrzahl der Neurone des kortikospinalen Trakts wird **vor** einer Bewegung aktiviert (➤ Abb. 4.28). Bei späterer (oder früherer) Aktivierung des Neurons ändert sich die Reaktionszeit bis Bewegungsbeginn entsprechend. Intensive Studien mit Variationen der Bewegungsparameter (z. B. Ausmaß der Bewegung oder Kontraktionskraft) ergaben, dass die Pyramidenbahnneurone vor allem die Kontraktionskraft codieren.

MERKE

Je stärker die Pyramidenbahnneurone aktiviert werden, desto größer ist die Kraft, die von den entsprechenden Muskeln erzeugt wird.

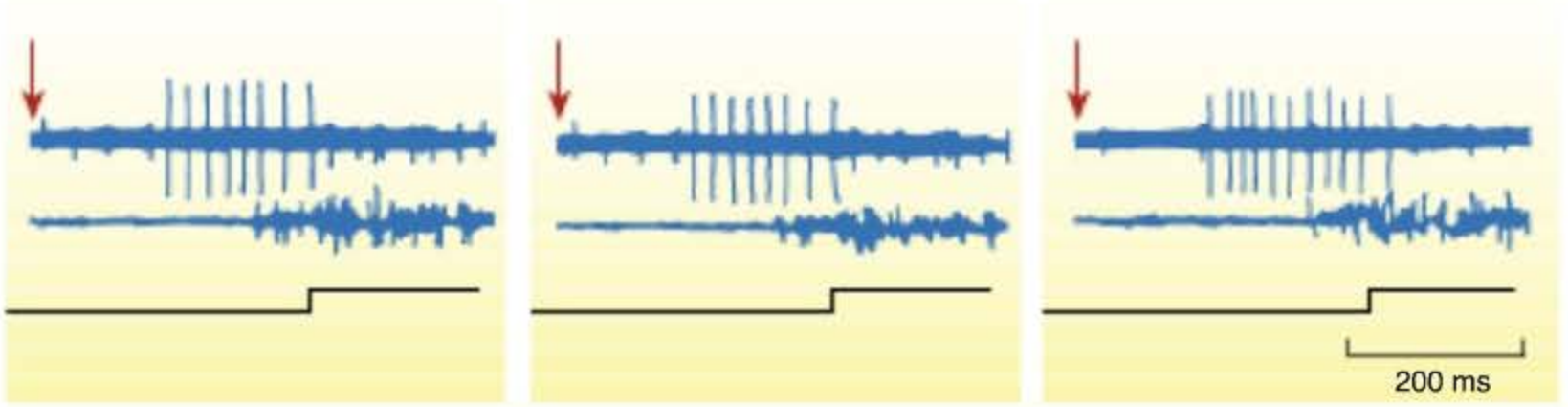


Abb. 4.28 Aktivierung der Pyramidenbahnneurone vor einer Bewegung in 3 Einzelversuchen. Obere Spur: Ableitung von einem Pyramidenbahnneuron eines Affen, der auf ein Lichtsignal hin (Pfeil) sein Handgelenk extendiert. Mittlere Spur: Elektromyogramm der Handgelenksextensoren. Untere Spur: Bewegung im Handgelenk (Extension nach oben). Trotz unterschiedlicher Reaktionszeit (Intervall Lichtsignal bis Bewegungsbeginn) wird das Pyramidenbahnneuron jeweils etwa 120 ms vor dem Elektromyogramm und etwa 200 ms vor Bewegungsbeginn aktiviert [4.14].

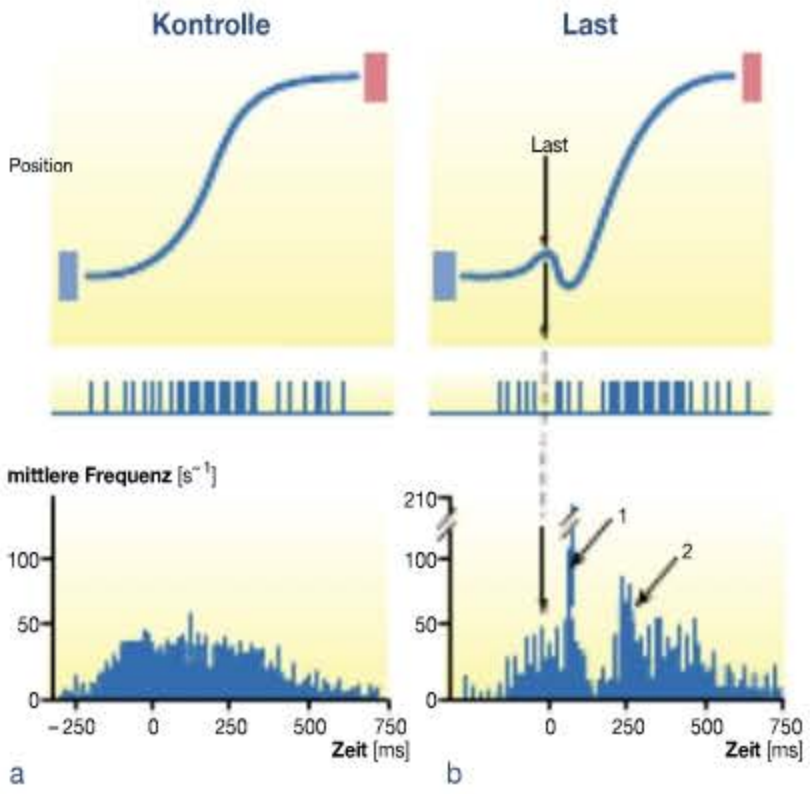


Abb. 4.29 Sensorische Reafferenz bei Pyramidenbahnneuronen. Die Pyramidenbahnneurone werden durch sensorische Reafferenz über den Fortgang der Bewegung informiert. Oben: Positionsänderung der Hand eines Affen bei einer Extensionsbewegung im Handgelenk (Flexion unten, Extension oben). Mitte: Registrierung eines Pyramidenbahnneurons während einer Bewegung des Handgelenks. Unten: Frequenzhistogramm des Neurons während 20 Bewegungen [4.12].
a Kontrollbewegung zur Zielzone (von Flexionsstellung in Extensionsstellung).
b Während der Extensionsbewegung wird plötzlich eine Last appliziert (Pfeil), die die Gelenkbewegung vom ursprünglichen Bewegungsfortgang ablenkt. Die darauf folgende erste Aktivierung des Neurons (1, fehlt in a) geht auf die Reafferenz aus ihrem rezeptiven Feld zurück (starke Aktivierung auf über 200 Impulse/s!). Die zweite Aktivierung (2), die über den Kontrollzustand erhöht ist, entspricht einem neuen zentralen Kommando, mit dem die vergrößerte Last überwunden wird.

Sensorische Reafferenz Die Neurone im motorischen Kortex werden von ausgedehnten propriozeptiven und kutanen rezeptiven Feldern im Bereich der Zielmuskeln über das Ergebnis der von ihnen initiierten Bewegung informiert. Beispielsweise werden Neurone, die auf die Fingerbeuger projizieren, sowohl durch eine Dehnung der Fingerbeuger als auch durch eine Berührung der Finger- und Handinnenfläche erregt. Als Folge dieser engen Verschaltungen kann der motorische Kortex schnell auf Bewegungsstörungen reagieren (➤ Abb. 4.29). Bei einer ungehinderten Bewegung zum Ziel erreicht das Pyramidenbahnneuron während der Bewegung eine konstante Aktivierungsfrequenz, die bei Annäherung an die Endstellung reduziert wird (➤ Abb. 4.29a). Wird die Bewegung aber durch eine externe Last behindert (Pfeil in ➤ Abb. 4.29b), spiegelt sich diese Störung in der kurzen und starken Aktivierung des Neurons (über 200 Impulse/s) wider. Nach einer kurzen Entladungspause von etwa 30 ms steigt die Aktivität des Neurons über den Kontrollwert an, und die geplante Bewegung wird gegen erhöhten Widerstand mit erhöhter Kraft fortgesetzt.

Klinik Transkortikaler Reflex

Die in ➤ Abb. 4.29 beschriebenen Abläufe werden auch als transkortikaler Reflex oder **Long-Loop-Reflex** bezeichnet, ohne dass ein konkretes anatomisches Korrelat für ihn bekannt wäre. Funktionell unterstützt der transkortikale Reflex, dessen Übertragungscharakteristik sehr gut modulierbar ist, den spinalen Dehnungsreflex (➤ Kap. 4.5.2). Bei einigen Erkrankungen des ZNS mit motorischer Symptomatik (z. B. Morbus Parkinson, Chorea Huntington, ➤ Kap. 4.7.4) ist die Übertragung in ihm verändert. Die pathophysiologische Einordnung dieser Befunde ist noch offen, aber die Verwendung des Reflexes als diagnostisches Hilfsmittel hat sich bewährt.

4.4.2 Motorische Areale außerhalb des primären motorischen Kortex

Der Entschluss zu einer Bewegung sowie das eigentliche Bewegungsprogramm werden von 3 miteinander verschalteten kortikalen Gebieten entwickelt (➤ Abb. 4.23):

- dem supplementär-motorischen Kortex,
- dem prämotorischen Kortex und
- dem posterior-parietalen Kortex.

Diese 3 Systeme haben untereinander und mit den anderen Gebieten, die in den Ablauf der Motorik involviert sind, viele

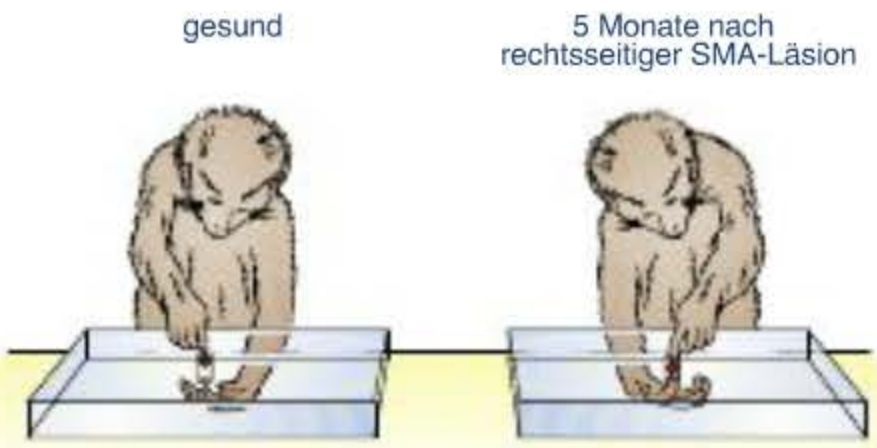


Abb. 4.30 Bedeutung des supplementär-motorischen Kortex mit Störung der bimanuellen Koordination nach einseitiger Verletzung. In einer durchsichtigen Platte sitzt eine Nuss in einem Kanal fest. Ein Tier mit intaktem ZNS drückt die Nuss mit einem Finger durch den Kanal und fängt sie mit der anderen Hand auf (links). Ein Tier mit einer rechtsseitigen Läsion des supplementär-motorischen Kortex (SMA) findet keine Strategie mehr, um diese bimanuelle Aufgabe zu lösen (rechts) [4.15].

und meist reziproke Verbindungen. Supplementär-motorischer Kortex und prämotorischer Kortex erhalten Projektionen aus den Areae 5 und 7 des posterior-parietalen Kortex. Der posterior-parietale Kortex erhält Afferenzen aus den somatischen und visuellen Kortizes. Supplementär-motorischer und prämotorischer Kortex projizieren in einem somatotopischen Muster auf den motorischen Kortex der Area 4. Die subkortikal-motorischen Kerngebiete (Basalganglien, Kleinhirn) haben unterschiedliche Projektionen auf den supplementär-motorischen und den prämotorischen Kortex. Die Basalganglien projizieren vorwiegend auf den supplementär-motorischen Kortex, das Zerebellum auf den prämotorischen Kortex. In beiden Fällen verlaufen die Projektionswege über thalamische Kerne. Dieses Verschaltungsschema macht deutlich, dass der supplementär-motorische und der prämotorische Kortex unterschiedliche Teile des Bewegungsprogramms erarbeiten.

Supplementär-motorischer Kortex

Bedeutung Die Bewegungsdefizite nach Läsionen im supplementär-motorischen Kortex (supplementär-motorische Area, SMA) zeigen dessen Bedeutung für die Programmierung von Bewegungen mit komplexen Abläufen in den Dimensionen Zeit und Raum. Eine unilaterale Läsion der SMA erschwert und verhindert die bimanuelle Koordination bei solchen schwierigen motorischen Aufgaben (➔ Abb. 4.30).

Projektion von der SMA Die motorischen Antworten bei elektrischer Reizung der SMA sind vielfältig. Sie beinhalten differenzierte Bewegungsmuster wie Orientierungsreaktionen des Körpers im Raum oder Öffnen und Schließen der Hände. Die Bewegungen treten meist auf der kontralateralen Seite auf. Die Aktivierungen der proximalen Muskulatur werden in Bahnsystemen geleitet, die von der SMA in den Hirnstamm oder in das Rückenmark projizieren. Die Aktivierung der distalen Muskulatur (Finger, Hand) erfolgt über einen Projektionsweg, in den Area 4 als weitere Verarbeitungsstation eingeschaltet ist.

Aktivierung der SMA Hinweise auf die Beteiligung der SMA an der Programmierung und der Durchführung von komplexen Bewegungen kommen v. a. von Untersuchungen der Hirndurchblutung des Menschen (➔ Abb. 4.31, die regionale Durchblutung des ZNS verändert sich mit der Aktivität einer Neuronenpopulation, vgl. ➔ Kap. 2.8.1).

Prämotorischer Kortex

Der prämotorische Kortex organisiert vor allem die initiale Phase einer Bewegung, vornehmlich die **Orientierung** des Körpers zum Ziel und die **Körperhaltung**. Er ist an der Kontrolle von Bewegungen beteiligt, die von taktilen und propriozeptiven Reizen gesteuert werden. Werden nämlich bei Patienten mit Läsionen dieser Kortexgebiete somatosensorische Afferenzen erregt (Berührung der Haut, Dehnung von Muskeln), so wird der „Greifreflex" beobachtet, bei dem eine Berührung der Handinnenfläche Greifbewegungen der Finger auslöst. Dieser Reflex hat taktile (leichte Berührung) und propriozeptive Komponenten (starke Berührung mit Dehnung der Muskeln). Insgesamt ist dieses große kortikale Gebiet in die Organisation vieler motorischer Funktionen involviert, wobei seine integrative Eigenschaften erst andeutungsweise verstanden werden.

Klinik Läsionen des prämotorischen Kortex

Klinische Beobachtungen zeigen, dass bei Läsionen des prämotorischen Kortex die proximale Muskulatur der kontralateralen Körperseite eine verminderte Kontraktionskraft hat. Zusätzlich ist der Stand gestört, ebenso der Aufbau von zeitlichen Synergien zwischen proximalen und distalen Muskelgruppen.

Posterior-parietaler Kortex

Der posterior-parietale Kortex (Areae 5, 7) ist für die Verarbeitung komplexer sensorischer Informationen wesentlich, die beim Ergreifen eines Objektes zur Entwicklung von Bewegungsstrategien und Bewegungsprogrammen benutzt werden. Die wesentliche Funktion ist die Umsetzung der somatotopisch verzerrten Körperkoordinaten in das physikalisch korrekte Koordinatensystem der umgebenden Welt. Dabei bereitet er sensorische Informationen so auf, dass sie die Richtung und den Verlauf einer Bewegung in diesem Koordinatensystem festlegen.

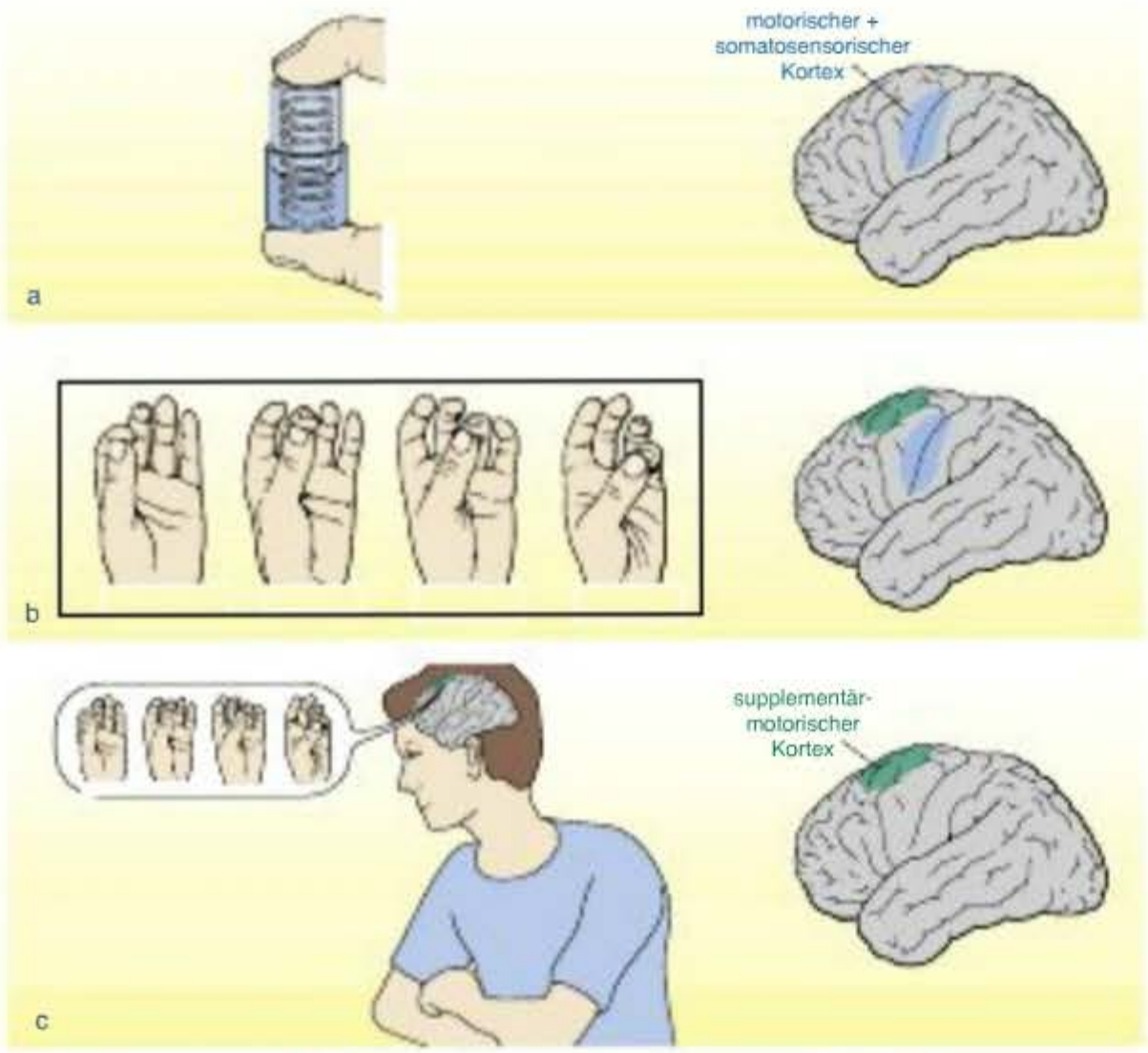


Abb. 4.31 Beteiligung der SMA an komplexen Bewegungen. Die verschiedenen kortikalen Areale organisieren unterschiedliche Komponenten einer Bewegung [4.16].
a Eine Versuchsperson drückt eine Feder mit einer einfachen Fingerbeugung wiederholt zusammen. Dabei ist die zerebrale Durchblutung im Handareal der primären motorischen und somatosensorischen Kortizes erhöht (blau).
b Die gleiche Versuchsperson führt ein komplexes motorisches Programm mit einer sequenziellen Abfolge von Fingerbewegungen aus (Daumen wird in schneller Abfolge nacheinander auf die Kuppe aller Finger gelegt). Die Durchblutung ist zusätzlich im supplementär-motorischen Kortex erhöht (grün).
c Die Versuchsperson stellt sich die Bewegungssequenz von b vor, ohne sie aktiv durchzuführen. Die Durchblutung ist nur im supplementär-motorischen Kortex erhöht.

Klinik Läsionen im posterior-parietalen Kortex, Neglect-Syndrom

Patienten mit Läsionen im posterior-parietalen Kortex haben Schwierigkeiten, Bewegungen mit komplexen zeitlich-räumlichen Koordinationen durchzuführen (z. B. Essen mit Messer und Gabel). Direkte motorische Defekte, wie eine muskuläre Hypotonie, eine Ataxie oder sonstige Störungen in der Kontrolle der Extremitätenmuskulatur, treten nicht auf. Häufig entwickelt sich ein Neglect-Syndrom (Nichtbeachten des eigenen Körpers bzw. der Umgebung in Hinblick auf taktile oder visuelle Reize aus einer Körperhälfte). Obwohl die Sinnesempfindungen völlig normal sind, können die Patienten differenzierte sensorische Informationen auf der kontralateralen Körperseite oder in dem kontralateralen visuellen Feld nicht mehr erkennen und die entsprechenden Reize nicht mehr motorisch korrekt beantworten. Sie synthetisieren die räumlichen Koordinaten nicht mehr entsprechend der Lokalisation des Objektes, sodass Bewegungen zu einem Objekt dessen physikalischen Koordinaten nicht mehr entsprechen. Wenn die Patienten z. B. eine Uhr zeichnen, dann platzieren sie die Zahlen nur auf einer Seite der Uhr, ohne diesen Fehler zu bemerken.

ZUSAMMENFASSUNG

Die verschiedenen motorischen Kortizes nehmen in dem Aufbau und der Durchführung der Motorik spezifische Funktionen wahr. Sie sind deswegen in unterschiedliche zentrale Projektionssysteme mit den großen Kerngebieten eingebunden. Die kortikalen motorischen Efferenzen projizieren auf viele subkortikale Zielsysteme, wobei Schädigungen in dieser Projektion lokalisationsabhängige charakteristische Ausfallsymptome erzeugen.

Fragen

1 Die Pyramidenbahn ist eines der wichtigsten kortikalen Projektionssysteme. Wie ist ihre Funktion im Vergleich zu den anderen efferenten Projektionssystemen der motorischen Kortizes zu beurteilen?
2 Was ist der Vorteil einer monosynaptischen Projektion von großen zentralen motorischen Kerngebieten auf spinale Motoneurone? Welche Systeme dieser Art kennen Sie? Erklären Sie bitte mit diesen Überlegungen die Motorik des Arms und der Hand, die der Patient am Anfang des Kap. 4.3 hat.
3 Welche motorischen Verhaltenskorrelate können Sie der von der Area 4 ausgehenden motorischen Projektion zuschreiben?
Denken Sie bei der Beantwortung auch an die transkortikale sensorische Rückmeldung.
4 Was ist der Beitrag des posterior-parietalen Kortex zu der Motorik? Wie können Sie dies in die zentrale Verarbeitung der sensorischen Systeme einbauen?

048 IMPP-Fragen

4.5 Rückenmark

M. Illert

Kasuistik

Gerhard ist 40 Jahre alt und Geschäftsführer eines großen landwirtschaftlichen Unternehmens mit umfangreichen Fel-

dern und Stallungen. Er ist viel unterwegs und pflegt die Kontakte zu den Behörden der umliegenden Dörfer. Seit einiger Zeit hat er Taubheitsgefühle und Kribbeln in den Armen und Beinen, die sich schnell von distal nach proximal ausdehnen. Die Haut wird berührungsunempfindlich. Das Gefühl für Schmerz und Temperatursinn ist zwar erhalten, aber die Schwellen sind deutlich erhöht. Auch die Motorik hat sich verändert: Gerhard kann sich normal bewegen, die Motorik ist aber irgendwie „gröber" geworden, zudem hat er manchmal Schwierigkeiten mit dem aufrechten Gang und dem Stehen, vor allem bei geschlossenen Augen.

Die Krankheit schreitet schnell voran, nach wenigen Monaten sind Arme, Beine und der Rumpf vollständig von dem Sensibilitätsausfall betroffen. Die Motorik und alle vegetativen Funktionen, wie die Kontrolle von Darm und Blase, sind erhalten. Die Erkrankung erreicht dann einen stationären Zustand, das Innervationsgebiet der Hirnnerven ist nicht betroffen.

Die von Gerhard konsultierten Ärzte stellen fest, dass es sich um eine periphere Neuropathie handelt, bei der nur die Hinterwurzelganglien des Rückenmarks betroffen sind. In ihnen fällt die Weiterleitung von Aktionspotenzialen in den dicken afferenten Axonen aus. Diese Form der Neuropathie ist extrem selten, ihre Ätiologie ist unklar.

Elektrophysiologisch ist die Nervenleitungsgeschwindigkeit in den peripheren Nerven normal, was dem unauffälligen pathologisch-anatomischen Befund bei einer Nervenbiopsie entspricht. Evozierte kortikale Potenziale können von den peripheren Nerven (z. B. N. medianus) nicht ausgelöst werden, haben aber bei direkter Reizung des Rückenmarks eine völlig normale Amplitude und Konfiguration. Die Blut- und Liquorparameter sind unauffällig, ebenso alle Parameter im vegetativen System.

Die neurologische Untersuchung zeigt schwere Defizite. Die Oberflächensensibilität ist massiv beeinträchtigt, es finden sich eine taktile Anästhesie sowie eine ausgeprägte Hypästhesie für Druck. Die Temperaturempfindung ist herabgesetzt bei erhöhter Unterschiedsschwelle. Gleiches gilt für die Schmerzempfindung mit einer ausgeprägten Hypalgesie. Auch die Tiefensensibilität ist betroffen. Gerhards Stellungs- und Lagesinn ist stark gestört, bei geschlossenen Augen sind Zielbewegungen (Finger-Nase-Test) praktisch nicht mehr möglich. Der Gang ist bei offenen Augen normal, bei geschlossenen Augen sehr ataktisch. Gleiches gilt für den Stand, bei geschlossenen Augen kann er fast nicht mehr stehen. Dagegen ist der Händedruck normal und die willkürlich erzeugte Kraft nicht vermindert.

Gerhard geht jedoch seinem Beruf weiter nach. Er klagt über den Verlust der Sensibilität. Besondere Schwierigkeiten hat er mit der Steuerung der Motorik. So seien ihm langsame und differenzierte Bewegungen, wie z. B. das Schreiben, das Knöpfen von Hemden oder das Aufheben von kleinen Gegenständen, fast unmöglich. Er kann Kraft schlecht steuern, entweder wende er zu viel Kraft auf (Zerbrechen von Gläsern) oder zu wenig (verliert nach wenigen Sekunden den Koffer aus der Hand). Beim Stehen habe er große Schwierigkeiten, wenn er sich auf andere Dinge konzentrieren müsse. So habe er sich angewöhnt, sich bei Ansprachen an die Belegschaft auf einen Stuhl zu setzen. Generell sei er in der Motorik sehr betroffen, besonders nachts, bei geschlossenen Augen oder in einer ungewohnten Umgebung bzw. bei der Verwendung von ihm unbekannten Gegenständen.

Gerhards Erkrankung ist extrem selten. Sie ist paradigmatisch von großem Interesse, da sie selektiv die dicken Hinterwurzelafferenzen betrifft und damit die eine enge Kopplung der Oberflächen- und propriozeptiven Sensibilität mit der Motorik deutlich macht. ▮▮

Zur Orientierung

Die Effektoren der Motorik werden durch die Motoneurone des Rückenmarks und des Hirnstamms angesteuert, die aus dem ZNS in die Muskulatur projizieren. Auch die einfachsten Bewegungen gehen immer auf die koordinierte Aktion mehrerer Muskeln zurück, einer synergistischen Gruppe. Die Zusammensetzung dieser Gruppe ist für die verschiedenen Arten von Bewegungen spezifisch (z. B. bei der Lokomotion oder den Haltungskorrekturen). Diese muskulären Synergien sind im Rückenmark in verschiedenen neuronalen Systemen repräsentiert. Dies kann man daraus schließen, dass das isolierte Rückenmark sehr komplexe, koordinierte Bewegungen organisieren kann, wie z. B. die Lokomotion (Fortbewegung, ➤ Kap. 4.9). Die neuronalen Systeme des Rückenmarks stellen Bewegungsmuster bereit, die von afferenten Systemen und zentralen Bewegungsprogrammen kontrolliert und in räumlich und zeitlich abgestimmten Kombinationen mobilisiert werden. Die afferenten Systeme der Somatosensorik haben damit 2 Funktionen:

- Sie dienen der Wahrnehmung der Interaktion des Körpers mit der Umwelt (Position des Körpers im Raum und Einwirkung der Umwelt auf die Körperoberfläche),
- sie steuern die Bewegungsprogramme des ZNS entsprechend der momentanen Situation des Körpers.

4.5.1 Reflexe als zielgerichtetes motorisches Verhalten

MERKE

Ein Reflex ist die Antwort der Effektoren des Körpers (hier der quergestreiften Muskulatur) auf eine Erregung von Rezeptoren.

Reflexantworten Die Reflexantworten sind in ihrer qualitativen und quantitativen Ausprägung (Latenz, Intensität, Muster) sehr eng an die Erregung der Rezeptoren gekoppelt. Mit zunehmender Aktivierung der Rezeptoren nimmt die Amplitude der Reflexantworten zu, und es können qualitativ neue Komponenten des Verhaltens auftreten (z. B. die verschiedenen Formen des Fluchtverhaltens bei zunehmender Erregung von Nozizeptoren).

Reflexe haben sich in der Evolution früh entwickelt und im Laufe der Phylogenese an das motorische Repertoire der jeweiligen Art adaptiert. Sie werden durch übergeordnete Regula-

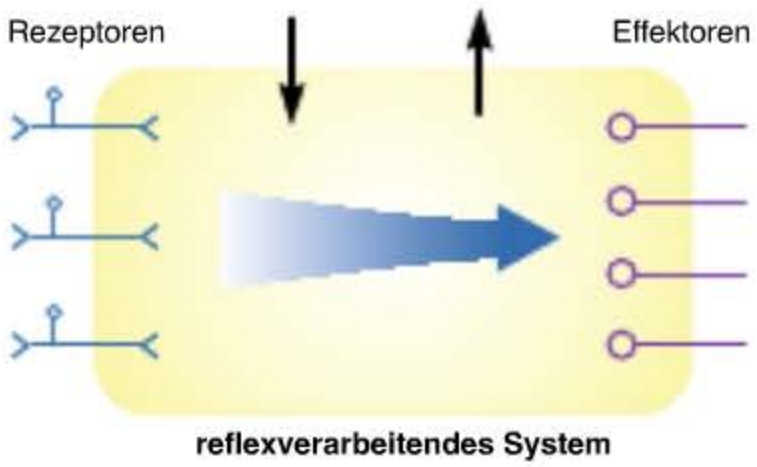


Abb. 4.32 Bestandteile des Reflexweges. Der Reflexweg ist ein komplexes neuronales System. Er besteht aus Rezeptoren (blau), einem reflexverarbeitenden System (blauer Pfeil: Verarbeitungsrichtung) und Effektoren (purpur). Das reflexverarbeitende System projiziert in andere Gebiete und wird seinerseits von diesen kontrolliert (schwarze Pfeile).

tionszentren an den Verhaltenskontext angepasst und damit zu Teilen von willkürlichen Bewegungsmustern.

MERKE

Reflexantworten sind bei natürlichem Verhalten und intaktem ZNS weder stereotyp, noch laufen sie automatisch ab. Eine Stereotypie und Automatie tritt nur dann regelmäßig auf, wenn die zentrale Kontrolle des Reflexgeschehens durch pathologische Prozesse oder experimentelle Eingriffe zusammenbricht.

Reflexweg Der Reflexweg ist das neuronale Substrat der Reflexantwort. Er besteht aus (➢ Abb. 4.32):

- einer Gruppe von Rezeptoren,
- einem im ZNS gelegenen Verarbeitungssystem,
- den Motoneuronen zu den Effektoren,
- Interneuronen als integrierenden Zentren.

Muskelrezeptoren sind Informationslieferanten für Reflexsysteme

Rezeptoren nehmen Informationen auf:

- aus der Umwelt,
- aus der Einwirkung der Umwelt auf den Körper und
- aus dem Körper selbst.

Diese Informationen haben Auswirkungen auf die Strategie, die das ZNS entwickelt, auf den Aufbau des Bewegungsprogramms und die Steuerung seiner Durchführung.

Diese Zusammenhänge sind an den Muskelrezeptoren erabeitet worden. Zu ihnen gehören (➢ Abb. 4.33):

- die Längenrezeptoren in den Muskelspindeln und
- die Spannungsrezeptoren in den Sehnen (Golgi-Sehnenorgane).

Diese beiden Rezeptorsysteme sind aber nur 2 von den vielen Rezeptorsystemen der Somatosensorik, die für die Steuerung der Motorik wichtig sind (z. B. die verschiedenen Rezeptoren der Mechanosensibilität, der Thermorezeption, der Nozizeption, ➢ Kap. 3.1 u. ➢ Kap. 3.2).

Längenrezeptoren

Lage und Vorkommen Sie sind in histologisch sichtbaren, spindelförmigen Strukturen, den sog. Muskelspindeln (MSP; ➢ Abb. 4.33a), lokalisiert. MSP gibt es in jedem quergestreiften Muskel des Bewegungsapparats (abhängig von der Größe des Muskels zwischen 20 und 600 MSP), wobei die Spindeldichte (Zahl/g Muskelgewicht) in der Nackenmuskulatur am größten ist, gefolgt von den Muskeln zu den distalen Extremitäten. Eine MSP fasst 3–12 Längenrezeptoren zusammen. Diese sind spezialisierte Muskelfasern, weshalb sie auch als intrafusale Muskelfasern (innerhalb der Spindel) bezeichnet werden, um sie von den Muskelfasern der Arbeitsmuskulatur (extrafusale Muskelfasern, außerhalb der Spindeln) abzugrenzen. Die Längenrezeptoren sind parallel zur Arbeitsmuskulatur angeordnet und können mehrere Millimeter lang sein. Sie haben einen sehr leicht dehnbaren mittleren Bereich (Äquator, etwa 0,5 mm lang), an den Polen der Rezeptoren ist die spezialisierte Muskulatur lokalisiert. Die MSP sind bindegewebig mit den extrafusalen Muskelfasern verwachsen, sodass die Rezeptoren den Längenänderungen der Arbeitsmuskulatur folgen.

MERKE

In *einer* Muskelspindel sind *mehrere* Längenrezeptoren vorhanden.

Die Längenrezeptoren werden anhand der Lokalisation der Zellkerne (➢ Abb. 4.34a) unterteilt in:

- **Kernsackfasern** (Nuclear-Bag-Faser; sackförmige Anordnung der Kerne im Äquatorialbereich) und
- **Kernkettenfasern** (Nuclear-Chain-Faser; kettenartige Anordnung der Kerne im Äquatorialbereich).

In einer MSP sind jeweils 2 Kernsackfasern sowie mehrere Kernkettenfasern vorhanden. Die Kernkettenfasern haben proportionale Messeigenschaften, die Kernsackfasern differenzielle.

Afferente Innervation Die Längenrezeptoren verwenden 2 afferente Axone, um das ZNS über die Situation an den Rezeptoren zu informieren (➢ Abb. 4.34a):

- Axone der Gruppe I bilden in der Spindel Kollateralen, von denen jeweils eine sich spiralig um den Äquatorialbereich der Längenrezeptoren windet, mit dem das Axon verwachsen ist. Zur Differenzierung dieser Axone der Gruppe I von denen der Golgi-Sehnenorgane bezeichnet man diese Axone auch als Ia-Axone („a" ist also keine Durchmesserbezeichnung).
- Axone der Gruppe II innervieren die Rezeptoren am Übergang vom Äquatorialbereich zu den Polen.

Efferente Innervation Die Längenrezeptoren werden von γ-Motoneuronen innerviert, die mit neuromuskulären Synapsen am Polbereich der Rezeptoren ansetzen. Eine Aktivierung der γ-Motoneurone löst eine Kontraktion der dort befindlichen kontraktilen Elemente aus. Die Verkürzung läuft langsam ab, hat keinen „Zuckungs"charakter und erzeugt keine Kontraktionskraft. Die Kontraktion im Polbereich dehnt die Äquatorialzone des Rezeptors, was die rezeptiven Terminalen der afferen-

ten Axone zerrt und die dortigen mechanosensitiven Ionenkanäle aktiviert. Die Gesamtlänge des Rezeptors bleibt bei einer solchen Kontraktion unverändert (Fixierung der MSP an die Arbeitsmuskulatur).

Es gibt 2 Gruppen von γ-Motoneuronen (➤ Abb. 4.34a): Eine Gruppe innerviert bevorzugt die Kernsackrezeptoren, die differenzielle Messeigenschaften haben (dynamische γ-Motoneurone), die andere die Kernkettenrezeptoren, die proportionale Messeigenschaften haben (statische γ-Motoneurone).

Adäquater Reiz – Längenzunahme Die Verlängerung der Arbeitsmuskulatur ist der adäquate Reiz zur Aktivierung der Rezeptoren. Wird z. B. der Ellenbogen gebeugt, verlängert sich die Muskulatur des M. triceps brachii. Weil die in diesem Muskel befindlichen MSP an der extrafusalen Muskulatur fixiert sind, folgen die Längenrezeptoren dieser Längenzunahme: Ihr „weicher" Äquatorialbereich verlängert sich. Dies führt zu „Zerrungen" an der rezeptiven Membran der Ia- und II-Axone, wodurch mechanosensible Ionenkanäle geöffnet werden. Dies generiert in den Axonen ein Rezeptorpotenzial (➤ Abb. 4.33b).

Adäquater Reiz – Verkürzung des Muskels Als Folge der parallelen Anordnung der intrafusalen und extrafusalen Muskulatur sollten sich die Längenrezeptoren während der Kontraktion eines Muskels (Verkürzung der Muskellänge) eigentlich auffalten. Das würde bedeuten, dass die intrafusalen Muskelfasern während der Muskelverkürzung als Rezeptoren der Muskellänge ausfallen würden (➤ Abb. 4.34b). Ein solches nur in eine Richtung messendes System könnte jedoch nicht effektiv arbeiten.

Tatsächlich wird die Auffaltung der Längenrezeptoren während der Kontraktion eines Muskels im normalen Verhalten verhindert, weil die γ-Motoneurone die intrafusalen Muskelfasern parallel zu den α-Motoneuronen innervieren (α-γ-Koaktivierung, vgl. ➤ Kap. 4.5.2). Über die γ-Motoneurone hat

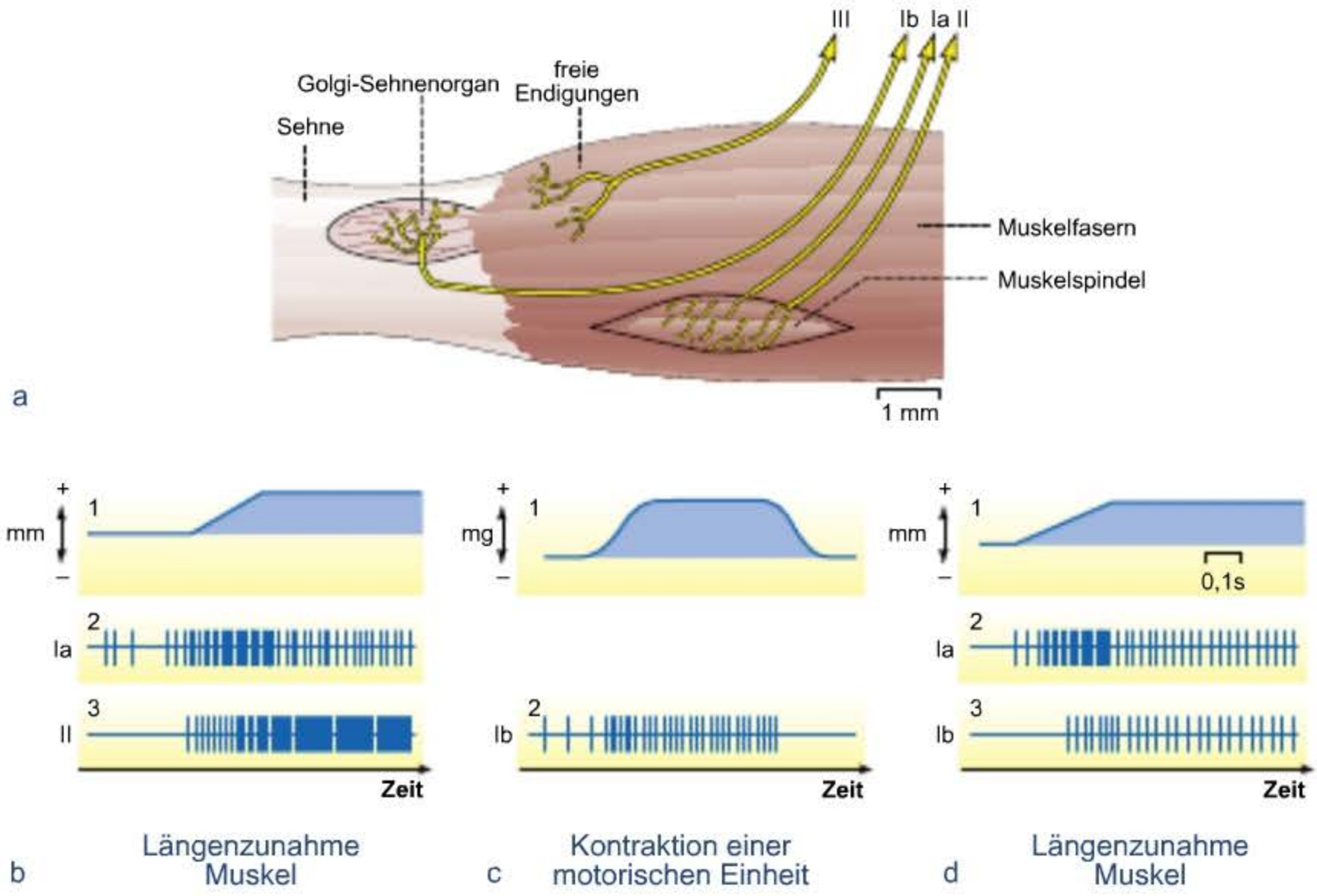


Abb. 4.33 Längen- und Spannungsrezeptoren der quergestreiften Skelettmuskulatur mit Lokalisation und funktionellem Verhalten.
a Die Längenrezeptoren sind in einer Muskelspindel lokalisiert und parallel zur Arbeitsmuskulatur angeordnet. Sie werden von afferenten Axonen der Gruppen I (Ia) und II innerviert. Die Spannungsrezeptoren, die Golgi-Sehnenorgane, sind am Übergang von den Muskelfasern zur Sehne in Serie angeordnet. Sie werden von afferenten Axonen der Gruppe I (Ib) innerviert. In Muskeln gibt es noch andere für die Motorik wichtige Rezeptoren, u.a. freie Nervenendigungen der Gruppe III.
b Aktivierung der Längenrezeptoren (Spur 2: Ia-Axon; Spur 3: II-Axon) durch eine Längenzunahme des Muskels (Spur 1). Das Entladungsmuster der Axone zeigt, dass die primäre Afferenz (Ia-Axon) vorwiegend die Geschwindigkeit der Längenänderung erfasst (differenzielle Komponente), die sekundäre Afferenz (II-Axon) vorwiegend die Amplitude der Längenzunahme (proportionale Komponente, schlechte differenzielle Empfindlichkeit).
c Aktivierung der Spannungsrezeptoren (Spur 2: Ib-Afferenz) durch eine Kontraktion des Muskels (Spur 1: Kontraktionskraft). Die Ib-Afferenz zeigt ein proportional-differenzielles Rezeptorverhalten.
d Die Längenzunahme der Muskulatur (Spur 1: Muskellänge) aktiviert die Längenrezeptoren (Spur 2: Ia-Afferenz) und Spannungsrezeptoren (Spur 3: Ib-Afferenz) parallel.

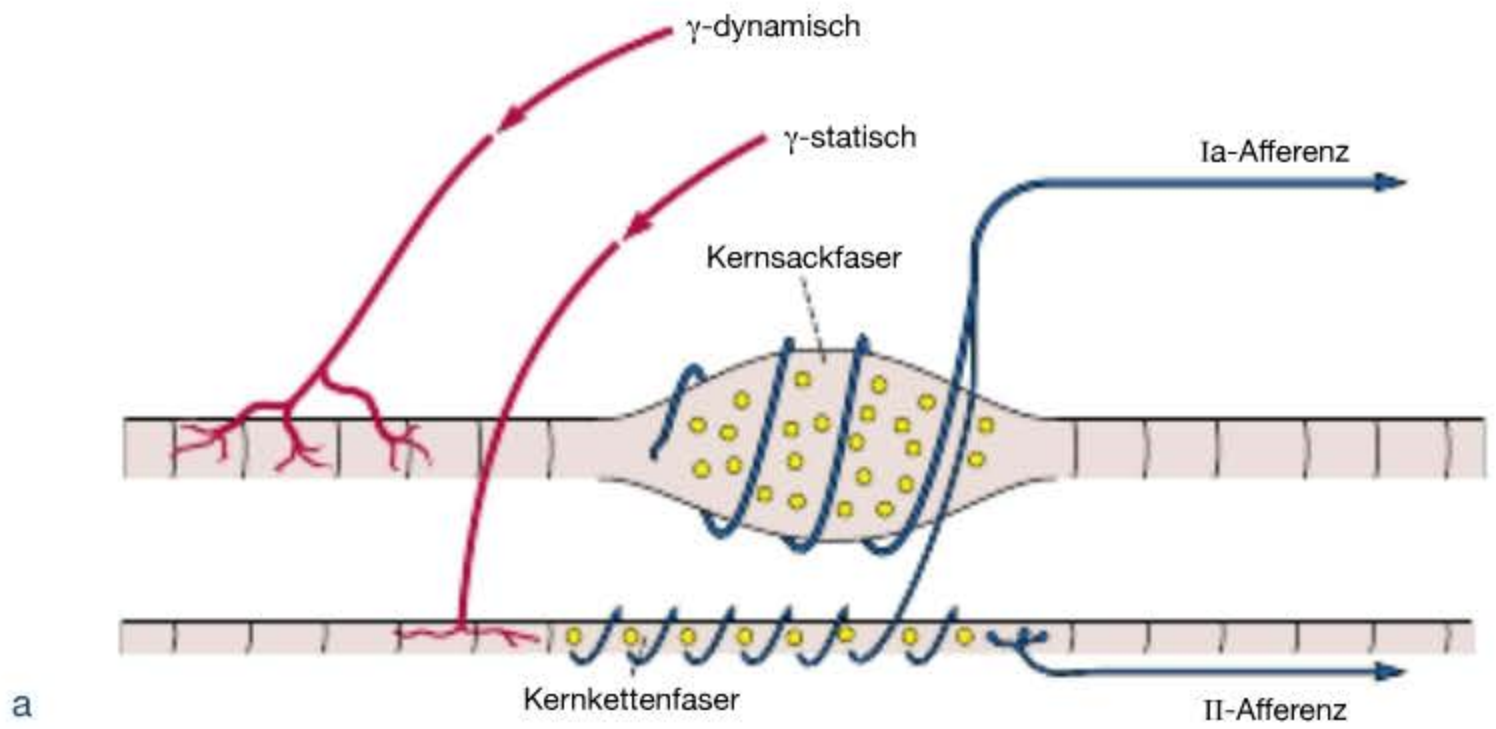


Abb. 4.34 Afferente und efferente Innervation der Längenrezeptoren des Muskels.
a In der Muskelspindel sind die Längenrezeptoren lokalisiert, mindestens 2 Kernsackfasern und mehrere Kernkettenfasern. Die Rezeptoren einer Muskelspindel werden von einer Ia-Afferenz innerviert, deren Kollateralen mit den Äquatorialbereichen der verschiedenen Rezeptoren verwachsen sind. Die Kollateralen der sekundären Afferenzen (II) sind mit der Membran am Übergang der Äquatorialregion zu den Polbereichen verwachsen. Die Axone der γ-Motoneurone innervieren die intrafusale Muskulatur im Polbereich. Die Innervation der Kernsackfasern verstellt die dynamische, differenzielle Empfindlichkeit des Systems, die Innervation der Kernkettenfasern die statische, proportionale Empfindlichkeit.
b Bei einer Verkürzung der Arbeitsmuskulatur (hier experimentell durch isolierte elektrische Reizung der α-Motoaxone erzeugt) falten sich die Längenrezeptoren auf und fallen als Messfühler der Muskellänge aus: „Spindelpause" während der Verkürzung des Muskels (in der rechten Registrierung).
c Bei einer Koaktivierung der α- und γ-Motoneurone durch ein im ZNS erzeugtes Bewegungssignal verkürzen sich intrafusale und extrafusale Muskulatur parallel. Die Rezeptoren messen während der Verkürzung (keine Spindelpause).

das ZNS direkten Zugriff auf die Längenrezeptoren und kann deren Empfindlichkeit und Schwelle in Relation zum Kontext einstellen, in dem die geplante Bewegung ablaufen soll (zu Funktion und Steuerung der γ-Motoneurone s. ➤ Kap. 4.5.2).

MERKE

Die Längenrezeptoren in den Muskelspindeln messen die Länge der Muskelfasern. Die motorische γ-Innervation der Längenrezeptoren stellt die Empfindlichkeit der Rezeptoren ein. Bei Bewegungen werden α- und γ-Motoneurone gleichzeitig und parallel aktiviert (α-γ-Koaktivierung). Dadurch ist gesichert, dass die Längenrezeptoren die Muskellänge während einer Verkürzung des Muskels messen können.

Golgi-Sehnenorgane

Aufgabe und Lage Spannungsänderungen im Muskel, beispielsweise bei Kontraktion seiner extrafusalen Muskelfasern, werden durch Rezeptoren in den Sehnen der Muskeln (Sehnenorgane, ➤ Abb. 4.33a) gemessen. Diese Sehnenorgane erfassen besonders solche Spannungsänderungen, die bei Kontraktion einzelner motorischer Einheiten auftreten. Nach ihrem Erstbeschreiber, dem italienischen Histologen Golgi, werden die Sehnenorgane als Golgi-Sehnenorgane bezeichnet (GOT). Die GOT sind Bindegewebskapseln von etwa 1 mm Länge und 0,1 mm Durchmesser, von denen aus jeweils eine afferente Nervenfaser der Gruppe Ib zum ZNS projiziert (der Buchstabe „b" weist darauf hin, dass das Axon von den GOT kommt). Die terminalen Sehnen der Muskelfasern durchdringen das Sehnenorgan und geben innerhalb der Kapseln fächerförmige kollagene Faserbündel ab.

Adäquater Reiz Die GOT liegen in Serie zu den extrafusalen Muskelfasern (➤ Abb. 4.33a), ihr adäquater Reiz ist deswegen ein aktiv oder passiv erzeugter Anstieg der Muskelspannung (➤ Abb. 4.33c, Spur 1). Bei Kontraktionen der motorischen Einheiten komprimieren die kollagenen Faserbündel die rezeptiven Bereiche der Ib-Axone, was die dort befindlichen mechanosensiblen Ionenkanäle öffnet, ein Rezeptorpotenzial generiert und Aktionspotenziale nach zentral schickt (➤ Abb. 4.33c, Spur 2). Die GOT haben eine proportional-differenzielle Messcharakteristik; sie können durch die Kontraktionen einzelner motorischer Einheiten erregt werden. Weil die Sehnenfasern, zwischen denen diese Rezeptoren angeordnet sind, von verschiedenen motorischen Einheiten kommen, können die GOT auch die Rekrutierung einer zunehmenden Zahl von motorischen Einheiten in ihrem afferenten Signal abbilden.

MERKE

Die GOT messen die Muskelspannung, die bei der Kontraktion einzelner motorischer Einheiten erzeugt wird.

049 Fall: Eigenreflexe und Fremdreflexe

Muskellänge und Muskelspannung

Muskelkontraktionen wirken auf Gelenkwinkel. Außer bei isometrischen und isotonen Kontraktionen ändern sich dabei die Muskellänge und Muskelspannung immer gleichzeitig, sodass auch die Längen- und die Spannungsrezeptoren gleichzeitig erregt werden (➤ Abb. 4.33d). Bei Bewegungen des Skeletts wird das ZNS über diese Muskelrezeptoren also kontinuierlich über die Muskellänge und Muskelspannung informiert. Zusammen mit der Information von Haut-, Thermo-, Gelenk- und anderen Rezeptoren wird diese Information genutzt, um die Motorik zu steuern, das Verhalten im Kontext wahrzunehmen und Strategien zu entwickeln.

Zentrales Verarbeitungssystem

Im Reflexgeschehen kommt dem zentralen Verarbeitungssystem eine entscheidende Rolle zu. Es besteht aus vielen Neuronen, die miteinander und mit anderen neuronalen Systemen verschaltet sind. Das reflexverarbeitende System organisiert eine koordinierte Verhaltensreaktion des Organismus mit allen relevanten motorischen, sensorischen und vegetativen Reaktionen. Es baut die muskulären Synergien auf, die die Voraussetzungen für koordinierte Bewegungen sind. Dabei werden nicht nur die Effektoren aktiviert, sondern gleichzeitig:

- die spinalen Reflexwege und Mechanismen an den zentralen Verhaltenskontext adaptiert (➤ Abb. 4.35, Mechanismus 1),
- die verschiedenen spinalen Reflexwege und ihre Komponenten aufeinander abgestimmt (➤ Abb. 4.35, Mechanismus 2),
- die sensorischen Kanäle auf die erwartete Rückmeldung eingestellt (➤ Abb. 4.35, Mechanismus 3),
- die spinalen und supraspinalen Systeme über das Geschehen in den Reflexwegen informiert (➤ Abb. 4.35, Mechanismus 4).

Zentrale Kontrolle

Das spinale Reflexgeschehen wird von den zentralen motorischen Gebieten über absteigende Bahnen kontrolliert. Diese Bahnen konvergieren auf die Interneurone der Verarbeitungssysteme (➤ Abb. 4.35) und sind:

- monosynaptische Projektionen (1a in ➤ Abb. 4.35) oder
- polysynaptische Projektionen (1b in ➤ Abb. 4.35).

Monosynaptische Projektion Die monosynaptische Projektion tritt beim kortikospinalen Trakt der Primaten auf und bei einigen Trakten der Haltungsregulation (z. B. Tractus vestibulospinalis lateralis, einige retikulospinale Trakte). Sie sichert dem ZNS, dass das deszendierende Signal zum gewünschten Zeitraum und mit dem gewünschten Inhalt die Motoneurone erreicht (➤ Kap. 4.4.1).

Polysynaptische Projektion Wesentlich häufiger und mit größerer Stärke werden die Motoneurone von polysynapti-

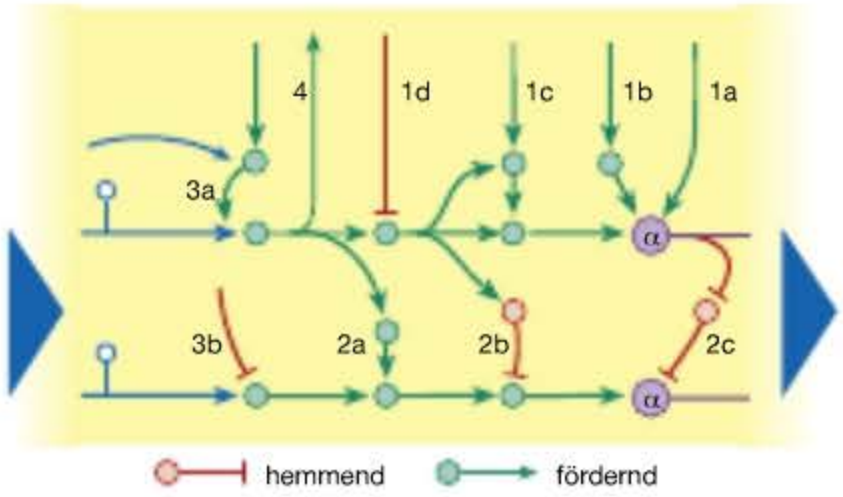


Abb. 4.35 Informationsverarbeitung in neuronalen Reflexsystemen. Die beiden Pfeile geben die Verarbeitungsrichtung in 2 polysynaptischen Ketten eines Reflexsystems an, von den primär afferenten Axonen der Rezeptoren (blau, links) zu den α-Motoneuronen der Effektoren (purpur, rechts). Erregende Interneurone sind grün dargestellt, hemmende Interneurone rot. Fördernde Synapsen sind grün markiert, hemmende Synapsen rot. Die Zahlen kennzeichnen die verschiedenen Verarbeitungsprinzipien:
(1) Kontrolle durch deszendierende Systeme: monosynaptisch aktivierende Projektion (1a); disynaptisch aktivierende Projektion (1b); disynaptisch aktivierende Projektion auf ein Interneuron des Reflexwegs, wobei die Übertragung des deszendierenden Signals im Interneuron durch eine Kollaterale aus dem Reflexsystem modifiziert wird (1c); hemmende Projektion auf ein Interneuron des Reflexwegs (1d).
(2) Koordination zwischen den Reflexwegen: fördernde disynaptische Projektion (2a) von einer Kette auf die andere, dadurch Öffnung dieses Weges; hemmende disynaptische Projektion (2b) von einer Kette auf die andere, dadurch Schließung dieses Weges; rekurrente hemmende Projektion (2c) von einem Motoneuron auf das andere über Axonkollateralen (Renshaw-Hemmung). Alle übertragenden Interneurone werden von zentral kontrolliert, wodurch die Übertragung an den Verhaltenskontext angepasst wird.
(3) Übertragung der bewegungsinduzierten Afferenz: präsynaptischer Hemmungsmechanismus (3a) zur Einstellung der Übertragung aus der Peripherie; hemmende Kontrolle des Interneurons (3b) am Eingang in das Reflexsystem.
(4) Information der supraspinalen Areale über die Verarbeitung in den Reflexsystemen: kollaterale aszendierende Projektion eines Interneurons.

schen Projektionen erreicht. So haben alle monosynaptischen Wege zusätzliche polysynaptische Projektionen auf die Motoneurone. In dieser Verschaltung sind die Interneurone keine „dummen" Relaisstationen, sondern „intelligente" Verarbeitungszentren, die das absteigende Signal an die lokale Situation anpassen können:

- Das absteigende Signal kann durch die Aktivität im Reflexweg gefördert werden (1c in ➤ Abb. 4.35),
- die Übertragung der deszendierenden Information kann durch ein hemmendes Interneuron kontrolliert werden.

Supraspinale Gebiete können die Übertragung in spinalen Wegen durch hemmende Systeme kontrollieren (1d in ➤ Abb. 4.35) und damit deren Durchgängigkeit von einem völligen Übertragungsblock (maximale Hemmung) bis zu einer optimalen Übertragung (minimale Hemmung) stufenlos einstellen (Beispiel: Steuerung der Wirksamkeit von Beugereflexafferenzen bei intaktem Rückenmark und das automatisierte Auftreten von Beugereflexen nach spinalen Querschnitten, ➤ Kap. 4.5.5).

050 Fall: H-Reflex und Nervenleitgeschwindigkeit

Koordination der Reflexwege

Die spinalen Reflexwege kontrollieren sich gegenseitig: Ein Reflexweg kann einen anderen fördern (2a in ➤ Abb. 4.35) oder hemmen (2b in ➤ Abb. 4.35). Ein Beispiel dafür ist die rekurrente Hemmung der Motoneurone (2c in ➤ Abb. 4.35) über Axonkollateralen (Renshaw-Hemmung, ➤ Kap. 4.5.2), wobei die Aktivität schneller Motoneurone die in langsamen Motoneuronen kontrolliert (Unterdrückung langsamer Motoneurone bei schnellen Kontraktionen).

Diese Kontrollmechanismen werden von zentral kontextabhängig gesteuert (jedes Interneuron des Schemas erhält eine Konvergenz von zentral). Die Steuerung erfolgt über fördernde und hemmende Systeme.

Gewichtung der erwarteten bewegungsinduzierten Afferenz

Ein Teil des Bewegungsprogramms hat die Aufgabe, die Übertragung der bewegungsinduzierten Afferenz zu den zentralen Verarbeitungsmechanismen zu optimieren. Dadurch kann der Verlauf der Bewegung kontrolliert und korrigiert werden (➤ Kap. 4.3.1). Zwei wesentliche Mechanismen sind möglich:

- Über eine präsynaptische Hemmung wird der Einstrom afferenter Information in das ZNS gesteuert (➤ Kap. 2.4.4). Dabei wird an gemeinsamen Interneuronen die afferente Information mit dem deszendierenden Bewegungssignal verarbeitet und daraus der Zustrom in das ZNS kontrolliert (3a in ➤ Abb. 4.35).
- Ein gesamtes Reflexsystem wird durch eine inhibitorische Kontrolle am Eingangsneuron ausgeschaltet (direkter Zugriff des ZNS, 3b in ➤ Abb. 4.35). Das alternative Prinzip der fördernden Konvergenz auf diese Eingangsneurone ist auch realisiert (nicht illustriert).

MERKE

Supraspinale motorische Areale projizieren auf die Interneurone von Reflexwegen und passen damit die Übertragung in den Reflexsystemen an die Planungen der Willkürmotorik an. Sie koordinieren die Reflexwege untereinander und gewichten die erwartete bewegungsinduzierte Afferenz, um diese Information zur weiteren Steuerung der Bewegung zu nutzen.

Information über die Verarbeitung in Reflexsystemen

Die genannten Verarbeitungsmechanismen finden auf spinaler Ebene statt, entfernt von den großen zentralen motorischen Gebieten. In der zeitlichen Abfolge der Programmierung und der Durchführung der Bewegung treten sie spät auf, wenn die auf der supraspinalen Ebene ablaufenden Prozesse bereits abgeschlossen sind. Auf der anderen Seite wird das ursprüngliche Bewegungsprogramm durch die Verarbeitungen auf spinaler Ebene verändert und an die lokale Situation angepasst. Eine Rückmeldung an die supraspinalen Gebiete ist also erforderlich (4 in ➤ Abb. 4.35), damit diese über das neue, „endgülti-

ge" Bewegungssignal informiert sind. Eine solche kollaterale Rückmeldung findet auf praktisch allen Stufen der spinalen Verarbeitung statt.

Bedeutung des Verarbeitungssystems

Die Informationsverarbeitung in den spinalen interneuronalen Systemen wird durch eine differenzierte, vielleicht verwirrend erscheinende Konvergenz von fördernden und hemmenden Bahnen und Afferenzen gesteuert. Die differenzierte Ausbildung dieser konvergierenden Systeme ist der Gewinn der Evolution. Die folgenden Abschnitte werden zeigen, dass die spinalen Reflexsysteme phylogenetisch alte und einfache Bewegungsmuster bereitstellen. Erst die komplexe Kontrolle der Reflexsysteme erlaubt die Zusammenstellung dieser einfachen Bewegungsmuster zu den differenzierten Bewegungen der Menschen und deren Aktivierung im Rahmen individueller, höchst spezialisierter Verhaltensweisen. Die vielfältige Motorik, die unser Leben charakterisiert, ist das Ergebnis der komplexen Steuerung der interneuronalen Systeme durch eine zunehmende Anzahl von konvergierenden Systemen.

Interneurone der Reflexwege als integrierende Zentren

Die Mehrzahl der für die Motorik wichtigen Interneurone ist im intermediären Gebiet der grauen Substanz des Rückenmarks lokalisiert (Laminae V–VII nach Rexed). Sie fassen die auf sie konvergierenden Afferenzen zu einem neuen Signal zusammen, das sie an die Zielneurone weiterleiten (Interneurone erreichen über Kollateralen immer viele Zielneurone). Dieses neue Signal wird nach den Grundprinzipien der zeitlichen und räumlichen Summation (➤ Kap. 2.4.4, ➤ Abb. 2.29) erarbeitet.

Räumliche Summation Das Prinzip der räumlichen Summation findet sich auf allen Stufen des ZNS. Auf Rückenmarksebene ist seine Bedeutung besonders einsichtig, weil die supraspinalen Kerngebiete dadurch von integrativen Aufgaben entlastet werden. ➤ Abb. 4.36 zeigt die Einbindung dieses Prinzips in 2 Verhaltenssituationen der täglichen Motorik:

- Beim Händedruck wird der Handschluss eingeleitet, wenn die Haut der Handinnenfläche berührt wird (➤ Abb. 4.36a). Das motorische Kommando vom Kortex (II) erregt die Interneurone unterschwellig. Sobald die Erregung der Hautrezeptoren über die Afferenzen (I) den Interneuronen gemeldet wird, summieren sich diese Erregungen in der Population der Interneurone. Einige von ihnen werden dadurch überschwellig aktiviert und erregen die Motoneurone (Ableitungsspur II + I).
- Bewegt sich die Hand zu einem Objekt, z. B. einem Glas, muss die Bewegung gestoppt werden, sobald das Glas berührt wird. Das Programm für die Bewegung zum Glas ist im Kortex ausgearbeitet, und die entsprechenden kortikalen Bewegungssignale werden über den Weg II geleitet (➤ Abb. 4.36b). Wird das Glas berührt, aktivieren die Berührungsrezeptoren der Hand über den Weg I Interneurone, die im Rückenmark lokalisiert sind und die Übertragung des kortikalen Bewegungssignals hemmen.

Im zentralen Bewegungsprogramm hat in beiden Situationen die Informationsübertragung im Weg I von den Berührungsrezeptoren zu den Interneuronen eine hohe Priorität erhalten, was die Steuerung des Bewegungssignals von den Rezeptoren

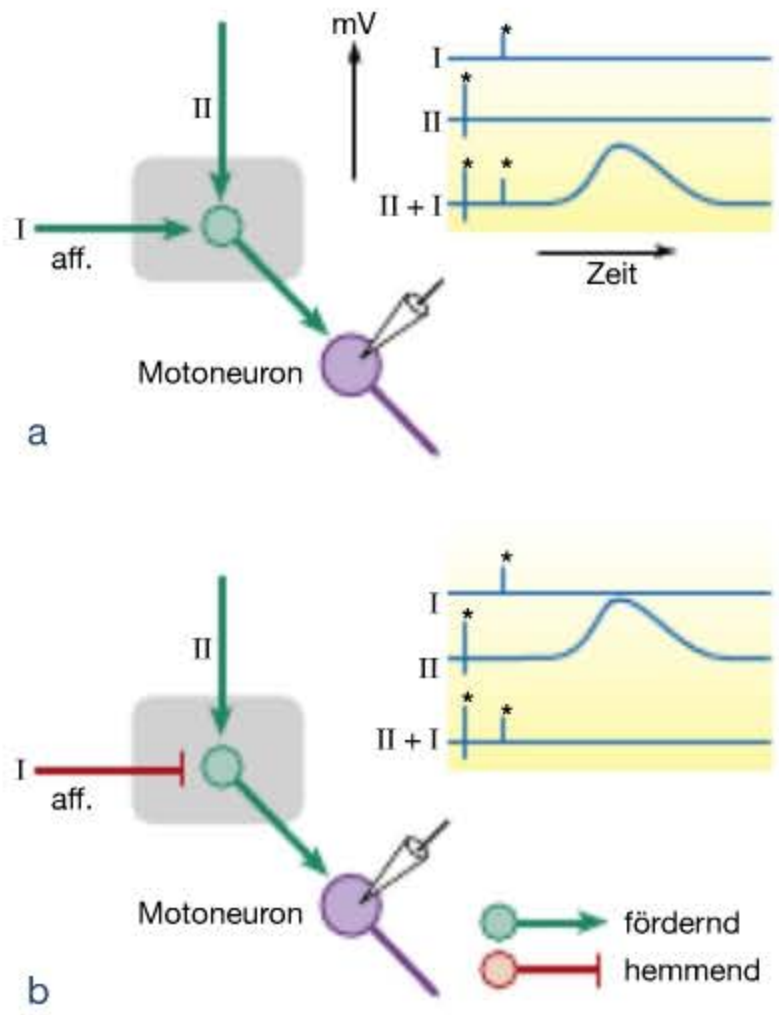


Abb. 4.36 Räumliche Summation in Gruppen von Interneuronen [4.17].
a Konvergenz zweier erregender Systeme (I: segmental-afferentes System; II: deszendierender Trakt) auf die Interneurone einer größeren Gruppe. Beide Systeme können einzeln oder zusammen erregt werden, ihre Konvergenz auf die gemeinsamen Interneurone wird mit intrazellulärer Ableitung der postsynaptischen Potenziale in Motoneuronen untersucht (intrazelluläre Registrierungen rechts oben). Wird jedes System einzeln gereizt (I oder II), dann sind in den Ableitungen aus den Motoneuronen keine postsynaptischen Potenziale vorhanden (obere und mittlere intrazelluläre Registrierung, Reizartefakte sind mit * markiert). In den Interneuronen bleibt die jeweilige Erregung also unterschwellig und generiert keine Aktionspotenziale. Bei gleichzeitiger Erregung beider konvergierender Systeme (II + I) tritt in den Motoneuronen ein erregendes postsynaptisches Potenzial (EPSP) auf (untere intrazelluläre Registrierung). Dies bedeutet, dass sich die unterschwelligen Erregungen der Interneurone jetzt summieren und diese überschwellig erregt werden, d. h. Aktionspotenziale bilden. Diese werden zu den Motoneuronen geleitet, wo sie die abgeleiteten EPSPs auslösen.
b Konvergenz eines erregenden (II) und eines hemmenden (I) Systems auf die Interneurone einer größeren Gruppe. Aktivierung des Systems II löst in den Motoneuronen ein EPSP aus, weil die Interneurone überschwellig erregt werden und Aktionspotenziale generieren. Aktivierung des Systems I löst in den Motoneuronen keine postsynaptischen Potenziale aus, weil die Interneurone durch das System gehemmt werden, dort also inhibitorische postsynaptische Potenziale entstehen. Bei gleichzeitiger Erregung beider Systeme (II + I) hemmt die inhibitorische Konvergenz von I die Erregung der Interneurone von II, als Folge treten in den Motoneuronen keine EPSPs mehr auf.

her garantiert. Eine spinale Kontrolle des vom Kortex absteigenden Signals entlastet die kortikalen Gebiete und optimiert die Steuerung der Bewegung durch die peripheren Rezeptoren.

Zeitliche Summation Hierunter versteht man die Vergrößerung der postsynaptischen Potenziale (hier in den Interneuronen), wenn diese schnell aufeinanderfolgen und sich dadurch an der neuronalen Membran addieren (➤ Kap. 2.4.4, ➤ Abb. 2.29). Dieser Mechanismus setzt die Frequenz der auf ein Neuron konvergierenden Signale in die Größe der synaptischen Signale um.

Klinik **Reflexe in der klinisch-neurologischen Diagnostik**

Die Testung von Reflexen und der Nachweis einer normalen bzw. gestörten Übertragung geben Auskunft über die Verarbeitung in den interneuronalen Neuronensystemen des Rückenmarks und Hirnstamms und deren Kontrolle für das ZNS. Hierzu haben sich verschiedene Begriffe eingebürgert, die zur Beschreibung einer normalen bzw. gestörten Reflexverarbeitung benutzt werden.

Polysynaptischer – monosynaptischer Reflex

Die reflexverarbeitenden Systeme sind in der Regel aus vielen Interneuronen aufgebaut, die meisten Reflexwege sind polysynaptisch. In solchen polysynaptischen Wegen ist das Reflexverhalten stark von den auf die Interneurone konvergierenden Systemen abhängig. Damit sind diese Reflexe in Schwelle, Ausprägung und Erscheinungsbild sehr variabel, was bei ihrer klinischen Untersuchung eine sorgfältige Reflextestung voraussetzt. Verglichen zur Häufigkeit der polysynaptischen Reflexe, sind monosynaptische Reflexe sehr selten. Ein Beispiel ist der **Muskeldehnungsreflex**, ein monosynaptischer Reflex des Rückenmarks. Bei ihm projizieren die Rezeptoren direkt (= monosynaptisch) auf die Motoneurone. Auch in diesem Reflexweg wird die Übertragung von anderen Systemen kontrolliert (z. B. präsynaptische Hemmung der Afferenzen; ➤ Kap. 2.4.4), aber insgesamt ist das Reflexverhalten weniger stark von supraspinalen Systemen abhängig.

Eigenreflex – Fremdreflex

Diese Bezeichnung greift die räumliche Beziehung zwischen Rezeptoren und Effektoren auf. Beim Eigenreflex sind Rezeptor und Effektor im gleichen Organ lokalisiert: Zum Beispiel führt die Erregung des Längenrezeptors eines Muskels zur Kontraktion dieses Muskels. Beim Fremdreflex sind Rezeptor und Effektor in verschiedenen Organen lokalisiert: Zum Beispiel führt die Erregung der Schmerzrezeptoren der Haut zur Kontraktion mehrerer Muskeln. Bei Erhebung eines neurologischen Status werden diese Begriffe verwendet, um verschiedene Reflexe zusammenzufassen – wobei leicht übersehen wird, dass die verschiedenen Fremdreflexe keineswegs nach einem einheitlichen Prinzip verarbeitet und kontrolliert werden.

Babinski-Reflex

Streicht man bei einem neurologisch gesunden Erwachsenen mit einem spitzeren Gegenstand fest über den lateralen Rand der Fußsohle, dann werden die Zehen nach palmar gekrümmt. Führt man dies bei einem Neugeborenen durch, dann werden im Gegensatz dazu die Zehen fächerartig gespreizt und die Großzehe nach dorsal flektiert. Die zweite Reaktion wird Babinski-positiv genannt, die erste Reaktion Babinski-negativ (Babinski, ein französischer Neurologe, war der Erstbeschreiber dieses Verhaltens). Der positive Babinski-Reflex des Neugeborenen verschwindet nach einigen Lebensmonaten. Dies geht auf eine zunehmende Kontrolle des spinalen interneuronalen Apparats durch deszendierende Systeme zurück. Die Pyramidenbahn soll im Vordergrund dieser Reflexumkehr stehen. Allerdings ist sie erst zwischen dem 6. und 9. Lebensjahr vollständig ausgereift. Liegt beim Erwachsenen ein positiver Babinski-Reflex vor, dann ist die deszendierende Kontrolle der Interneurone gestört. Dieser Befund tritt häufig bei einer Schädigung der Pyramidenbahn auf, ist aber auch bei Störungen anderer zentraler Systeme vorhanden.

Bauchdecken- und Kremasterreflexe

Erregt man durch leichtes Bestreichen der Bauchhaut bzw. der Oberschenkelinnenseite die niederschwelligen Hautrezeptoren, dann kontrahiert die Bauchmuskulatur auf der betroffenen Seite, und der Hoden wird nach oben gezogen. Dies sind typische Fremdreflexe, die durch ein kompliziertes interneuronales Verschaltungssystem mit einer ausgeprägten deszendierenden Steuerung realisiert werden. Die Testung dieser Reflexe gehört zu einer neurologischen Routineuntersuchung, da sie bei Schädigungen von zentralen motorischen Kernen oder deren absteigender Bahnen abgeschwächt oder verschwunden sind.

Fragen

1. Bewegungen werden durch mehrere Rezeptorsysteme parallel erfasst. Was ist der Vorteil dieser parallelen Analyse durch mehrere afferente Systeme? Können Sie dies am Beispiel einer mittelschnellen Bewegung des Ellenbogens beschreiben?
2. Durch die räumliche Summation in den Reflexsystemen entstehen neue Bewegungssignale, über die das ZNS informiert wird. Welche Defizitsymptomatik erwarten Sie, wenn diese Information ausfällt oder von zentralen Systemen nicht richtig gelesen wird? Kennen Sie für letztere Situation ein Beispiel?
3. Wie kann die Empfindlichkeit peripherer Rezeptoren verändert werden? Nennen Sie neben neuronalen auch nichtneuronale Mechanismen.
   Denken Sie bei der Beantwortung an die verschiedenen Hemm- und Fördermechanismen.

4.5.2 Reflexsystem der Muskelspindelafferenzen

Dieses System ist in vielen Aspekten das Modell eines Reflexes. Eine wichtige und im Folgenden behandelte Verschaltung ist die Projektion der Afferenzen auf die α-Motoneurone, die die Grundlage des Muskeldehnungsreflexes ist. Die Erregung der

Rezeptoren betrifft hauptsächlich die Motoneurone, die den eigenen Muskel innervieren – homonyme Motoneurone. Zusätzlich wird die Aktivität anderer synergistischer und antagonistischer Muskeln (heteronym) beeinflusst.

Die Verarbeitung im Muskelspindelsystem wird von spinalen und supraspinalen Systemen gesteuert. Diese haben über die γ-Innervation direkten Zugriff auf die Rezeptoren und stellen deren Empfindlichkeit auf den programmierten Bewegungsablauf ein. Das Renshaw-System kontrolliert das Reflexgeschehen in Abhängigkeit vom motoneuronalen Ausgangssignal.

Funktionell hält dieses Reflexsystem die Muskellänge konstant. Damit ist es wichtig für das Stehen (Extension der Gelenke gegen die Schwerkraft) und das Gehen (in der Standphase wird das belastete Bein gegen die Schwerkraft extendiert). Die reziproke Hemmung (Hemmung der antagonistischen Muskeln) ermöglicht die alternierenden Bewegungen von Scharniergelenken (z. B. die Flexion/Extension des Knies beim Laufen). Das Renshaw-System steuert das Ausmaß der reziproken Hemmung und hebt sie z. B. auf, wenn eine Kokontraktion der Antagonisten an Scharniergelenken erforderlich ist (z. B. Versteifung des Knies einer Balletttänzerin bei einer Pirouette).

Neuroanatomisches Substrat

Der Aufbau des Reflexsystems ist in ➤ Abb. 4.37 dargestellt. Daran beteiligt sind:

- Rezeptoren: Längenrezeptoren liegen in Muskelspindeln und messen die Länge der Muskelfasern (➤ Abb. 4.33).
- Ia-Afferenzen: Sie liegen im Äquatorialbereich der Längenrezeptoren und projizieren aus einem Muskel auf praktisch alle homonymen und heteronymen Motoneurone. Die Antagonisten am gleichen Gelenk werden gehemmt, da Kollateralen der Ia-Afferenzen hemmende Interneurone erregen, die auf die Motoneurone zu den antagonistischen Muskeln projizieren (Auslösung inhibitorischer postsynaptischer Potenziale, IPSPs). Die Projektion des Ia-Systems erfasst in der Regel alle Synergisten und Antagonisten des Gelenks, auf das der rezeptortragende Muskel wirkt.
- II-Afferenzen: Sie liegen am Übergang vom Äquatorialbereich zu den Polen und sind polysynaptisch mit den Motoneuronen verschaltet. Das Verschaltungsmuster beschränkt sich nicht auf die Muskeln eines Gelenks, sondern die sekundären Spindelafferenzen aus einem Muskel erfassen vielmehr die motorischen Kerne zu praktisch allen Muskeln der Extremität. Das daraus resultierende Bewegungsmuster wird mit dem Beugereflex besprochen (➤ Kap. 4.5.4).
- γ-Motoneurone: Sie innervieren die intrafusale Muskulatur (➤ Abb. 4.34a). Die Zellkörper haben einen kleinen Durchmesser von 10–30 µm, ihre Axone leiten die Aktionspotenziale mit einer Geschwindigkeit von 5–30 m/s (➤ Tab. 2.3). Die Aktivierung der γ-Motoneurone kontrahiert die polaren Zonen der Längenrezeptoren, wodurch die äquatorialen Bereiche gedehnt und die rezeptiven Strukturen erregt werden. Ein einzelnes γ-Motoneuron innerviert viele Längenrezeptoren, die teilweise in verschiedenen Muskelspindeln lokalisiert sind. Wenige γ-Motoneurone können deshalb die Eigenschaften des Rezeptorsystems eines ganzen Muskels ändern.

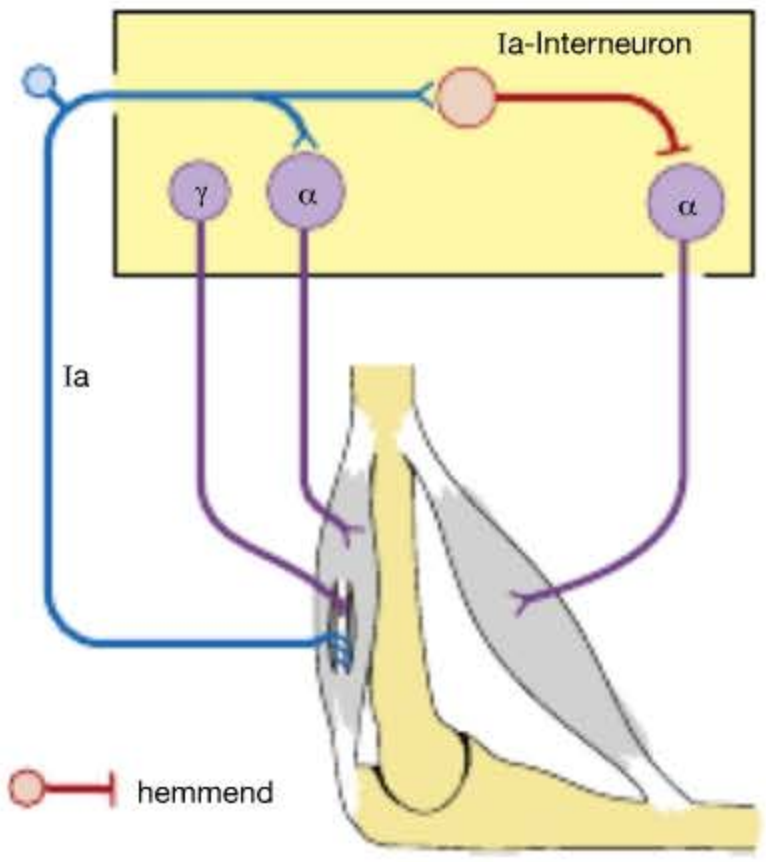


Abb. 4.37 Verschaltung des Muskeldehnungsreflexes. Die primären Muskelspindelafferenzen (Ia, blau) erregen die Motoneurone zum rezeptortragenden Muskel und hemmen über Interneurone (Ia-IN) die α-Motoneurone zu den antagonistischen Muskeln (reziproke Hemmung). Die skizzierten Neuronenpopulationen gehören im Rahmen einer „funktionellen Einheit" zueinander (gelber Rahmen), da sie die Aktivierung und Hemmung der auf ein gemeinsames Gelenk wirkenden Agonisten und Antagonisten koordinieren und steuern.

Hoffmann(H)-Reflex

Die Verschaltung der Ia-Afferenzen eines Muskels kann mit elektrischer Reizung des Muskelnervs und mit Ableitung seines EMG untersucht werden. ➤ Abb. 4.38a zeigt die experimentelle Anordnung zur Registrierung des H-Reflexes im M. triceps surae. Bei schwacher transkutaner Reizung des N. tibialis (35 V) tritt etwa 35 ms nach Reizung des Nervs ein Summenaktionspotenzial im EMG des M. triceps surae auf (➤ Abb. 4.38b). Es entsteht auf folgende Weise: Die Erregung der Ia-Fasern des N. tibialis wird auf die homonymen Motoneurone verschaltet. Diese werden überschwellig erregt und aktivieren den Muskel. Zu Ehren von Paul Hoffmann, der diese Methode entwickelt hat, wird dieser elektrisch ausgelöste Eigenreflex als H-Reflex bezeichnet, das Reflexpotenzial als H-Welle.

Erhöht man die Reizstärke, dann nimmt die Amplitude der H-Welle bis zu dem Maximalwert zu, an dem alle Ia-Fasern des Muskelnervs erregt sind (➤ Abb. 4.38c). Gleichzeitig tritt eine Welle mit kürzerer Latenz auf, die M-Welle (➤ Abb. 4.38b). Sie entsteht durch die elektrische Erregung der Axone der α-Motoneurone (diese haben gegenüber den Ia-Fasern eine höhere Schwelle für elektrische Reize). Die Amplitude der M-Welle steigt bei Zunahme der Reizstärke an. Gleichzeitig nimmt

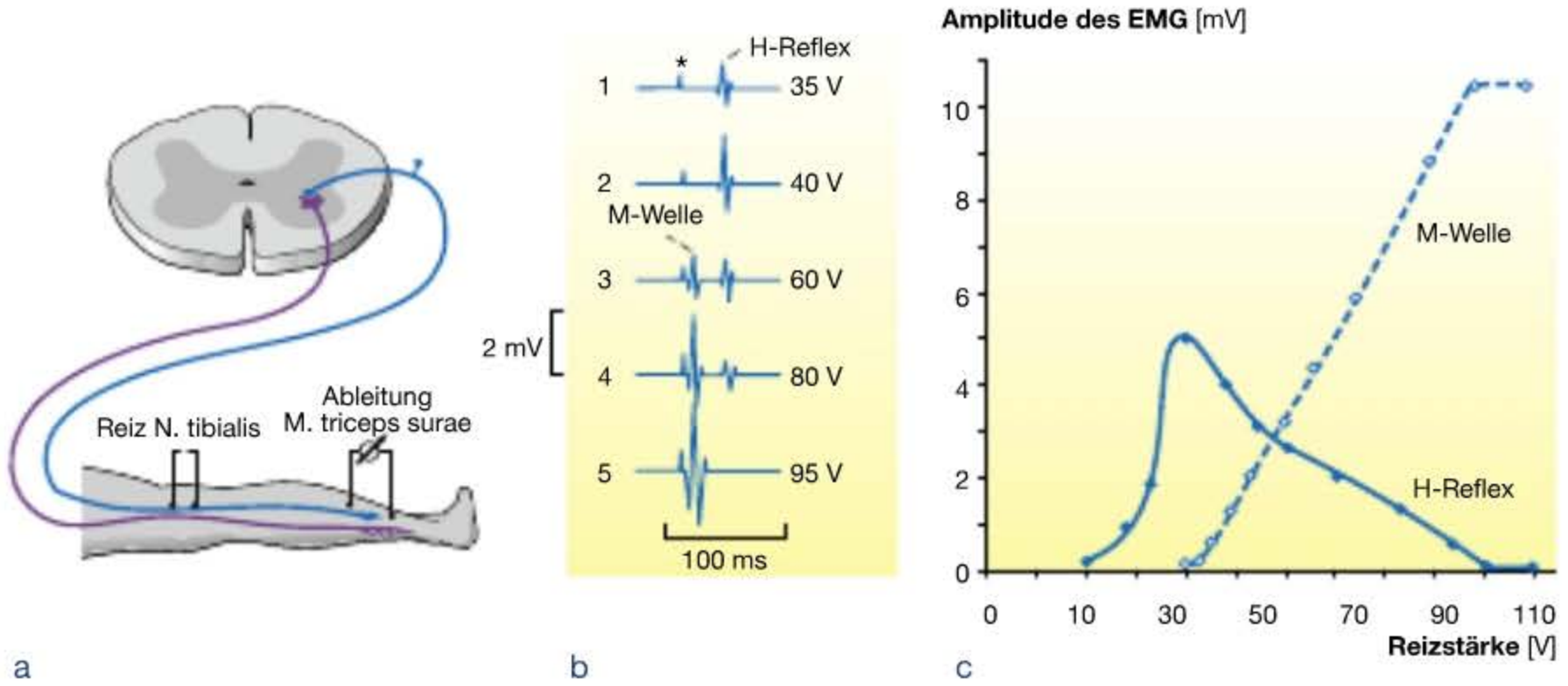


Abb. 4.38 Hoffmann-Reflex (H-Reflex) als Methode zur Untersuchung der Durchgängigkeit und der Erregbarkeit von Reflexwegen [2.4].
a Elektrische Reizung des N. tibialis und Ableitung des reflektorisch ausgelösten EMG des M. triceps surae bei einer Versuchsperson.
b Die Steigerung der Reizstärke (in V) vergrößert zuerst die Amplitude des H-Reflexes (1–2). Sobald eine M-Welle (kürzere Latenz) auftritt, wird der H-Reflex kleiner und verschwindet schließlich (3–5). Die Amplitude der M-Welle nimmt bis zu einem Maximalwert zu. Die Striche kurz vor der M-Welle (* in 1) geben den Reizartefakt bei Reizung des N. tibialis wieder.
c Beziehung zwischen den Amplituden von H-Reflex, M-Welle und Reizstärke.

die Amplitude der H-Welle ab (➤ Abb. 4.38c). Die Amplitudenabnahme geht zurück auf eine Kollision (Auslöschung) der in den α-Motoneuronen durch die Ia-Afferenzen ausgelösten Aktionspotenziale mit den antidrom geleiteten Aktionspotenzialen der M-Welle (elektrische Reizung der α-Axone löst ein Aktionspotenzial aus, das orthodrom zum Muskel und antidrom zu den Motoneuronen geleitet wird).

Muskeldehnungsreflex zur Stabilisierung der Muskellänge

Definition Wenn ein Extensor durch die Beugung des Gelenks gedehnt wird, aktiviert dies die Muskelspindelafferenzen und erregt dadurch die homonymen und heteronymen Motoneurone. Dies führt reflektorisch zur Kontraktion des Muskels, was der weiteren Längenzunahme entgegenwirkt (Muskeldehnungsreflex).

MERKE
Muskeldehnungsreflex = reflektorische, durch Muskeldehnung ausgelöste Muskelkontraktion.

Funktion Im physiologischen Geschehen unterstützt der Muskeldehnungsreflex als **Antischwerkraftreflex** die Aufrechterhaltung des Körpers gegen die Schwerkraft. Er stabilisiert die Muskellänge, weil er kleinsten Auslenkungen der Gelenke unter dem Einfluss der Schwerkraft entgegenwirkt.

051 Fall: Muskeldehnungsreflex

Klinik Spastik
Bei einigen Erkrankungen des ZNS ist die Verarbeitung im Muskeldehnungsreflex gestört. Hierbei zeigt die Symptomatik eine charakteristische „Trias", die als Spastik bezeichnet wird:

- **Widerstand gegen Beugung:** Bei einer Beugung des Gelenks kann die reflektorische Kontraktion so stark werden, dass das Gelenk durch den untersuchenden Arzt nur schwer bewegt werden kann (in einigen Fällen nimmt der dabei vom Arzt zu leistende Kraftaufwand mit zunehmender Beugung immer stärker zu).
- **Hyperreflexie der Eigenreflexe:** Die Amplitude des Eigenreflexes, gemessen durch die Auslösung eines Sehnenreflexes, ist gegenüber dem Normalzustand erhöht.
- **Hypertonie der Extensoren:** Im Ruhezustand ist der Muskeltonus der Extensoren erhöht.

Eine Spastik hat mehrere pathophysiologische Ursachen, weshalb die Symptome jeweils unterschiedlich ausgeprägt sind.

Reflexantwort Eine Längenzunahme des Muskels wird im Reflex mit einer phasischen und einer tonischen Komponente beantwortet (➤ Abb. 4.39):

- Die **phasische Komponente** ist eine kurze, aber starke Reaktion.
- Die **tonische Komponente** ist weniger stark, hält aber länger an.

Phasische und tonische Komponenten treten normalerweise immer gekoppelt auf, sie sind 2 Facetten einer gemeinsamen Reflexantwort.

Neuronale Verschaltung Die Verschaltung des Muskeldehnungsreflexes ist in ➤ Abb. 4.40 am Beispiel des Ellenbogens gezeigt. Der Reflex geht im Wesentlichen auf die monosynapti-

sche Verschaltung der Ia-Afferenzen zurück und aktiviert in der Regel nur die homonymen Motoneurone, in pathologischen Fällen können auch die heteronymen Motoneurone überschwellig erregt werden.

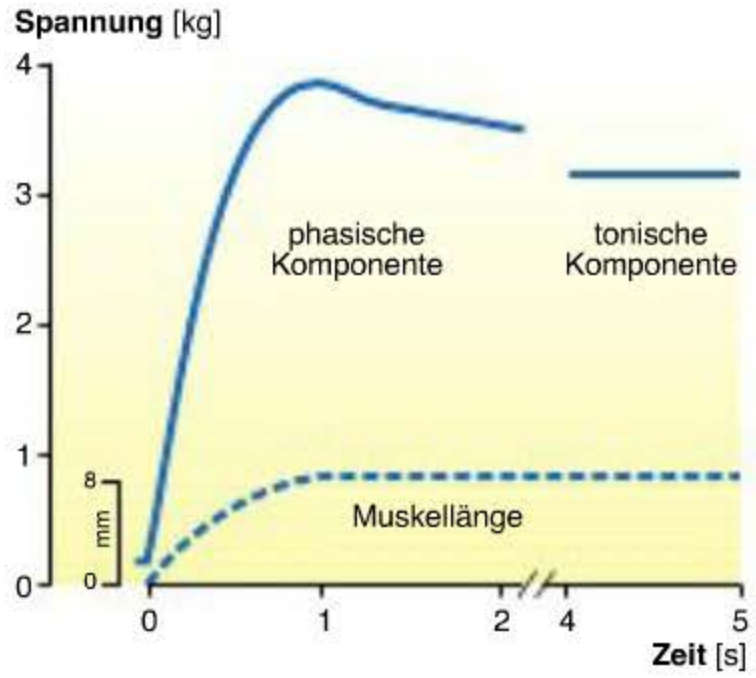


Abb. 4.39 Komponenten des monosynaptischen Muskeldehnungsreflexes. In dem Experiment wird der M. triceps surae (Katze) durch eine Dorsalflexion im Sprunggelenk verlängert (Muskellänge gestrichelt, Zunahme der Muskellänge in der Ordinate). Die Muskelspannung (durchgezogene Linie) steigt sofort steil auf einen Wert um 4 kg an (Ordinate), der allerdings nur für kurze Zeit gehalten wird (phasische Komponente). Bei konstanter Muskellänge fällt die Spannung auf einen niedrigeren Wert bei 3 kg ab, der über lange Zeit gehalten wird (tonische Komponente) [4.18].

Ob die Längenzunahme der Muskelspindeln zu einer überschwelligen oder unterschwelligen Aktivierung der Motoneurone führt, hängt von der Interaktion mehrerer Faktoren ab:

- Impulsfrequenz der afferenten Fasern,
- Größe der in den Neuronen effektiven EPSPs,
- Wert des motoneuronalen Membranpotenzials,
- Lage der Schwelle zur Aktionspotenzialauslösung.

Diese Parameter sind nicht fixiert, sondern können vom ZNS einzeln eingestellt werden, was die subtile Anpassung des Muskeldehnungsreflexes an das normale Bewegungsverhalten erklärt.

Klinik Sehnenreflex

Der Sehnenreflex ist ein Teil des Muskeldehnungsreflexes. Ein leichter Schlag mit einem Reflexhammer auf die Sehne eines Muskels dehnt die Muskelspindeln und löst eine kurzfristige Kontraktion des Muskels aus, die als Sehnenreflex oder T-(Tendon)-Reflex bezeichnet wird (z. B. Patellarsehnenreflex, Masseterreflex). Der Ausdruck „Sehnenreflex" ist irreführend, da die Rezeptoren im Muskel liegen und nicht in der Sehne.

Die Ausdrücke „Muskeldehnungsreflex" und „T-Reflex" bezeichnen unterschiedliche Dinge. Der T-Reflex ist ein rein phasischer Reflex und hat gewisse Ähnlichkeiten mit der phasischen Komponente des Dehnungsreflexes. Muskeldehnungsreflex und T-Reflex sind verschieden. Die schnelle und kurze Längenänderung durch den Schlag mit dem Reflexhammer aktiviert ausschließlich die dynamischen Kernsackfasern der

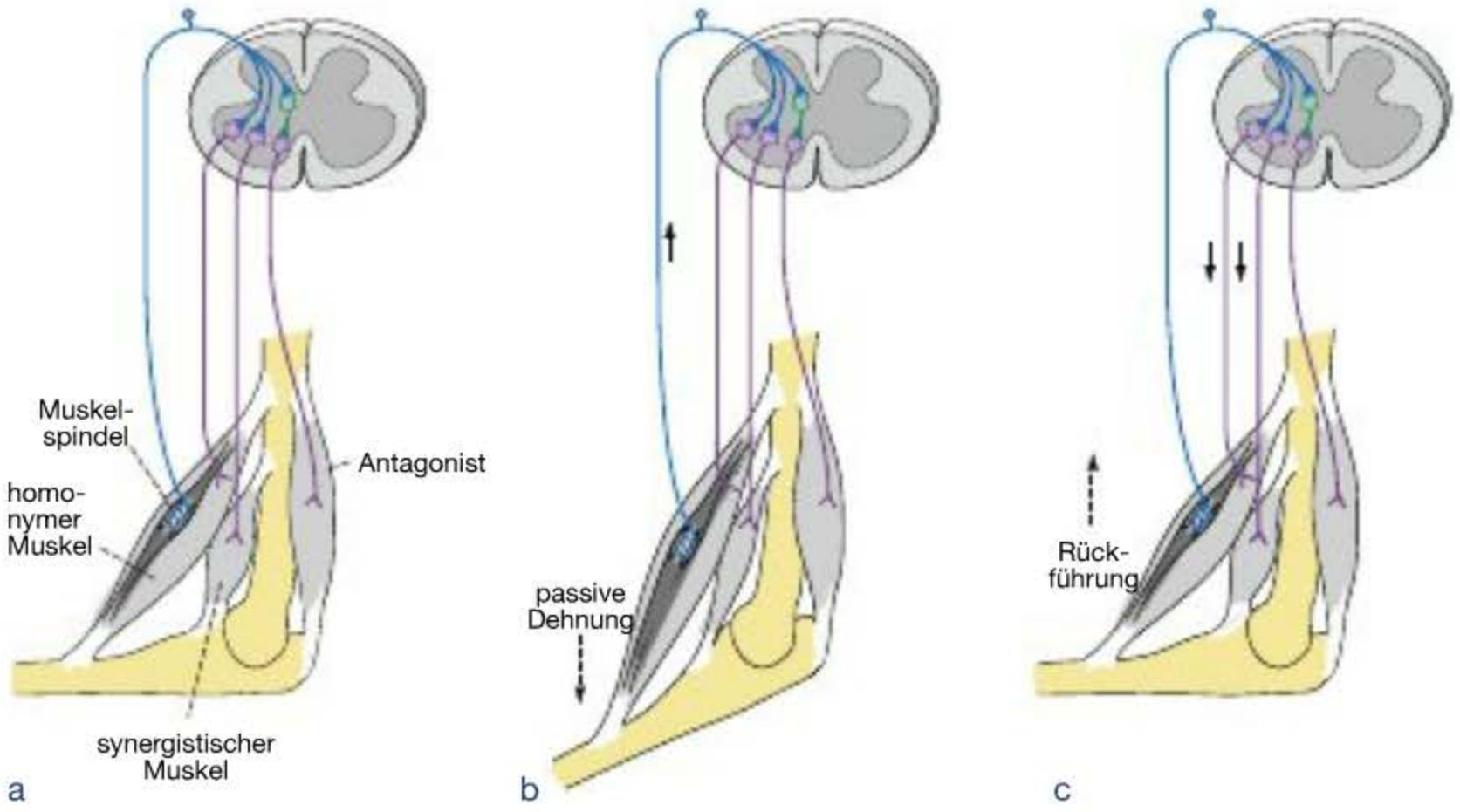


Abb. 4.40 Funktion des Muskeldehnungsreflexes mit Rückführung eines Gelenks auf die Ausgangsstellung [4.12].
a Die Ia-Afferenzen der Muskelspindeln (blau) erregen die Motoneurone (purpur) zu den homonymen und synergistischen Muskeln und hemmen über Interneurone (grün) die Motoneurone zu den Antagonisten.
b Eine Auslenkung des Gelenks (gestrichelter Pfeil) erregt das Ia-System der betroffenen Muskeln (durchgezogener Pfeil).
c Die homonymen und synergistischen α-Motoneurone werden erregt (durchgezogene Pfeile). Gleichzeitig werden die antagonistischen α-Motoneurone gehemmt. Das Gelenk wird auf seine Ausgangsstellung zurückgeführt (gestrichelter Pfeil).

Muskelspindeln, die statischen Kernsackfasern und die Kernkettenfasern werden nicht erregt. Die Aktivierung der statischen Rezeptoren ist aber ein wesentlicher Teil des Muskeldehnungsreflexes. Deshalb kann mit einem T-Reflex nicht die Funktion des Muskeldehnungsreflexes überprüft werden, sondern „nur" die Durchgängigkeit der Ia-Wege von den dynamisch antwortenden Rezeptoren. Weiter können mit ihm Änderungen der Erregbarkeit der Motoneurone erfasst und Seitendifferenzen in diesen Funktionen untersucht werden.

Einstellung der Rezeptorempfindlichkeit Das System des Muskeldehnungsreflexes stabilisiert die Länge der Arbeitsmuskulatur (= extrafusale Muskellänge) auf einen vorgegebenen Wert, den Soll-Wert. Jede Abweichung davon, der Ist-Wert, wird durch den Äquatorialbereich der Rezeptoren gemessen und, in einer Frequenz von Aktionspotenzialen codiert, als Differenzsignal an die α-Motoneurone gemeldet. Der Soll-Wert wird von der γ-Innervation der intrafusalen Muskeln eingestellt, wobei die Kontraktion der polaren Zonen den mit rezeptiven Strukturen bestückten Äquatorialbereich dehnt.

MERKE

Die γ-Innervation stellt die Empfindlichkeit ein, mit der das Rezeptorsystem eine Längenänderung misst (➤ Abb. 4.34).

Zusätzlich können sowohl die Empfindlichkeit für das absolute Ausmaß als auch die zeitlichen Aspekte der Längenänderung (besonders für die Erfassung der Änderungsgeschwindigkeit) durch verschiedene Populationen von γ-Motoneuronen getrennt reguliert werden (➤ Abb. 4.41):

- Bei Aktivierung der statischen γ-Motoneurone wird die proportionale Messempfindlichkeit der Rezeptoren erhöht,
- bei Aktivierung der dynamischen γ-Motoneurone steigt die differenzielle Empfindlichkeit.

Damit sind die γ-Motoneurone ein System, mit dem das ZNS die Messeigenschaften des Rezeptorapparats gezielt einstellt, um eine erwartete Längenänderung zu erfassen.

α-γ-Koaktivierung zur Sicherung der Rezeptorfunktion

Ableitungen von Ia-Fasern aus sich kontrahierenden Muskeln zeigen, dass die Rezeptoren während der Kontraktion der Muskulatur Aktionspotenziale generieren (➤ Abb. 4.42). Dieses gekoppelte Verhalten **(Rezeptoraktivierung während Muskelkontraktion)** wird durch das zentrale Bewegungskommando erzeugt und nicht durch die Gelenkbewegung. Wird das Gelenk nämlich passiv auf die gleiche Endstellung bewegt, werden keine Aktionspotenziale in den Ia-Fasern generiert, vielmehr tritt eine Spindelpause ein (➤ Abb. 4.42c).

α-γ-Kopplung Während einer Kontraktion werden α- und γ-Motoneurone durch das Kommandosignal synchron aktiviert. Dadurch verkürzt sich die extra- und intrafusale Muskulatur gleichzeitig, die intrafusale Muskulatur etwas stärker. Dies erzeugt ein **Differenzsignal**, das an das Rückenmark zurückgemeldet wird und die Bewegung unterstützt. Die α-γ-

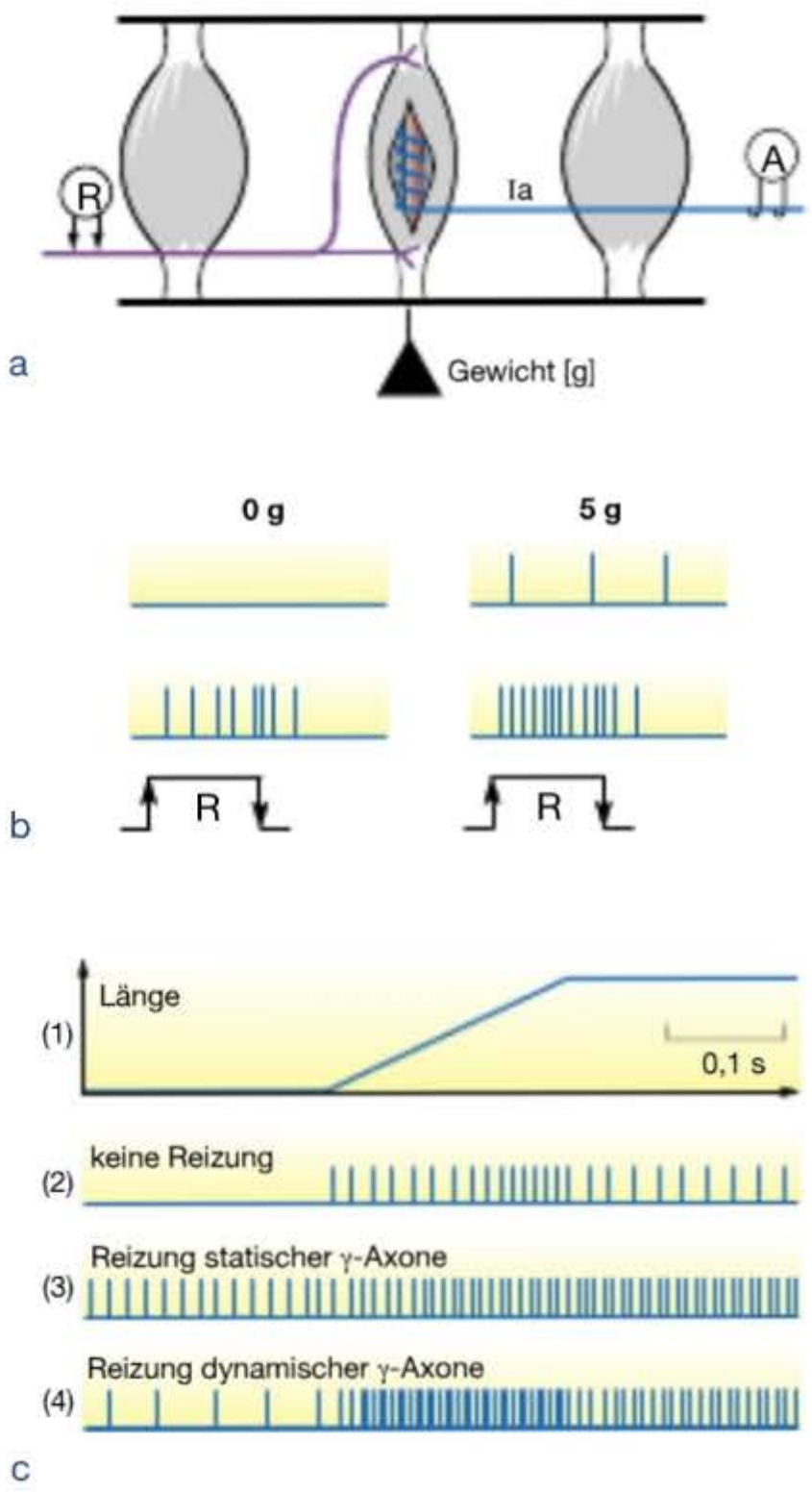
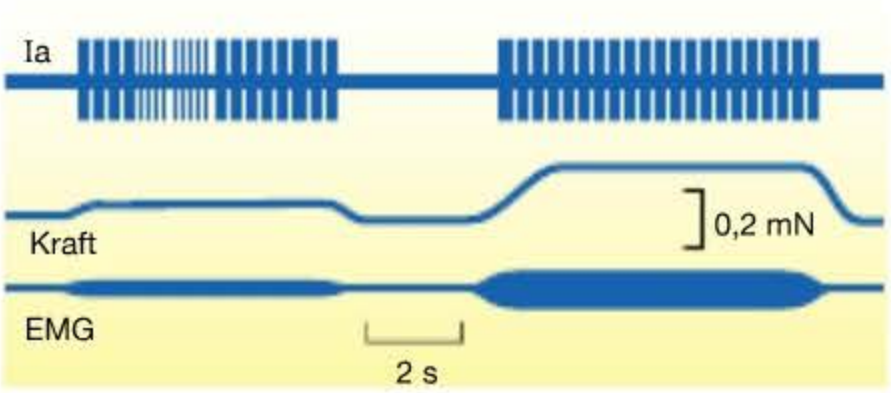


Abb. 4.41 Steuerung der Empfindlichkeit von Längenrezeptoren des Muskels über γ-Motoneurone.

a Die γ-Motoneurone (purpur) innervieren die intrafusale Muskulatur. Die Wirkung dieser Innervation auf die Rezeptorempfindlichkeit wird mit elektrischer Reizung der γ-Axone (Reizelektrode R) und Messung der Frequenzänderung in den Ia-Afferenzen (blau, Ableitungselektrode A) untersucht.

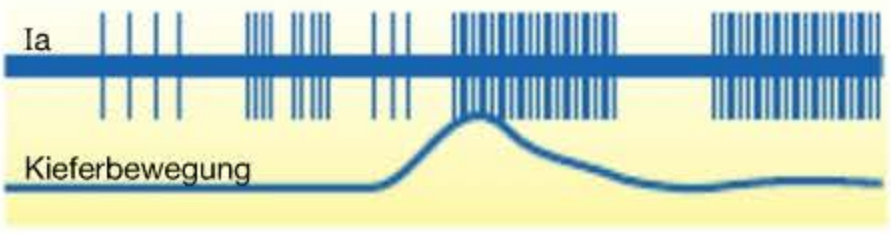
b Die beiden oberen Spuren zeigen die Ableitung von Ia-Axonen ohne gleichzeitige Reizung der γ-Neurone. Links hat der Muskel seine Ruhelänge: Das Muskelspindelsystem ist nicht aktiviert. Rechts wird die Länge des Muskels mit einem Gewicht von 5 g verlängert und damit das Muskelspindelsystem aktiviert. Die beiden unteren Spuren zeigen die gleiche Situation bei Reizung der γ-Axone (Dauer der Reizung durch Rechteck R wiedergegeben). In Ruhelänge (links) werden dadurch in den Ia-Afferenzen Aktionspotenziale generiert (Herabsetzung der Schwelle), im verlängerten Zustand des Muskels (rechts) wird die gleiche Muskellänge mit einer erhöhten Aktionspotenzialfrequenz nach zentral gemeldet (Erhöhung der Empfindlichkeit) [4.19].

c Der Muskel wird auf eine Ziellänge geführt (1). Die Ableitung einer Ia-Afferenz (2) zeigt, dass der Rezeptor differenzielle und proportionale Messeigenschaften besitzt. Werden die statischen (3) bzw. die dynamischen (4) γ-Axone erregt, ändert der Rezeptor selektiv seine proportionale bzw. differenzielle Messempfindlichkeit. Damit optimiert das ZNS die Erfassung der entsprechenden Komponenten einer Längenänderung [4.20].



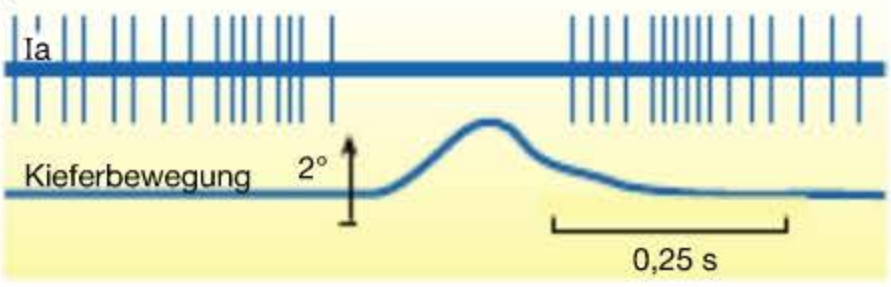
a

aktiv



b

passiv



c

Abb. 4.42 α-γ-Koaktivierung zur Funktionssicherung des Muskelspindelsystems während einer Kontraktion.
a Isometrische Kontraktion der Fingerbeuger (Mensch). Oben: Ableitung einer Ia-Afferenz aus dem N. medianus während zweier Kontraktionen. Mitte: Registrierung der Kraft. Unten: Elektromyogramm der Fingerbeuger. Die Ia-Afferenz wird während der Kontraktion und in Abhängigkeit von der Kraft aktiviert [4.21]. Das EMG-Signal tritt zeitlich vor dem Signal in der Ia-Faser auf, da Letzteres vom Muskel entfernt im N. medianus abgeleitet wird.
b Aktive Schließbewegung des Kiefergelenks (Affe). Oben: Ableitung einer Ia-Afferenz aus dem M. masseter während einer Schließbewegung. Unten: Registrierung der Kieferbewegung (Kieferschluss nach oben). Bei dem willkürlichen Kieferschluss wird die Ia-Afferenz während der Muskelkontraktion aktiviert (vgl. Registrierung in a).
c Passiver Kieferschluss durch externe Führung des Kiefers. Bei passiver Gelenkführung schweigt die Ia-Afferenz, es tritt eine Spindelpause ein [4.22].

Koaktivierung basiert auf einer parallelen Verschaltung der afferenten und deszendierenden Systeme mit den α- und γ-Motoneuronen (➤ Abb. 4.43). Der Kopplungsgrad der α-γ-Koaktivierung ist variabel. Fast alle Willkürbewegungen sind durch α-γ-Koaktivierungen charakterisiert. Entkoppelungen treten bei sehr schnellen Kontraktionen auf und sind für einige pathologische Zustände typisch (z. B. Spastik, Erkrankungen des Kleinhirns).

MERKE

Die Kokontraktion der intra- und extrafusalen Muskulatur verhindert, dass sich die Muskelspindeln während einer Bewegung auffalten und als Messfühler der Muskellänge ausfallen. Sie sichert damit die Rezeptorfunktion der Muskelspindeln und die Information des ZNS über den Ablauf der Bewegung.

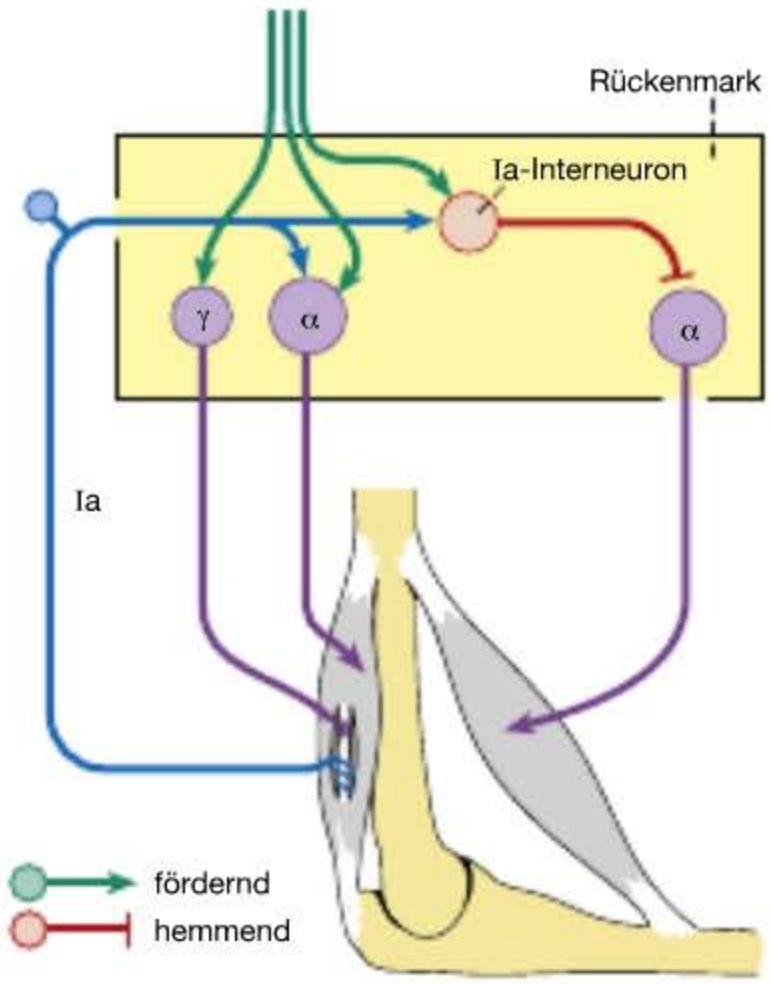


Abb. 4.43 Parallele Projektion deszendierender und segmentaler Systeme auf α- und γ-Motoneurone sowie korrespondierende Ia-inhibitorische Interneurone als Grundlage der α-γ-Koaktivierung. Das Diagramm baut auf ➤ Abb. 4.37 auf, in das die Konvergenz von supraspinal deszendierenden Systemen (grün) eingefügt ist. „Zueinander gehörende" α- und γ-Motoneurone (gelber Kasten) und hemmende Ia-Interneuronen (Ia-IN, rot) zu den Antagonisten (korrespondierende Ia-Interneurone) werden gekoppelt aktiviert. Dies sichert bei Bewegungen eine parallele Veränderung der intra- und extrafusalen Muskellänge und die Ankoppelung der reziproken Inhibition.

Bei einer Kontraktion gegen einen Widerstand, z. B. Kontraktion gegen eine Feder, generiert die α-γ-Koaktivierung ein Differenzsignal, das zur Bewegungssteuerung genutzt wird. Da sich hierbei die extrafusale Muskulatur gegenüber der intrafusalen weniger verkürzt, wird mit zunehmender Bewegung ein Differenzsignal erzeugt, das sich verstärkt. Es summiert sich in den α-Motoneuronen mit den deszendierenden Kommandosignalen und erleichtert deren Übertragung. Auf diese Weise kann das Reflexsystem der Ia-Afferenzen zur Steuerung von Willkürbewegungen eingesetzt werden.

β-Motoneurone α-Motoneurone innervieren die extrafusale und γ-Motoneurone die intrafusale Muskulatur. Eine zusätzliche Population von Motoneuronen projiziert auf extra- und intrafusale Muskelfasern. Diese β-Motoneurone ähneln in Größe, Leitungsgeschwindigkeit und Membraneigenschaften den α-Motoneuronen. Amphibien, die auch Muskelspindeln haben, besitzen interessanterweise nur β-Motoneurone. Die β-Motoneurone sichern eine strikte und rigide Kopplung der intrafusalen und extrafusalen Muskellänge während einer Bewegung.

052 Zusammenspiel der β- und γ-Motoneurone

Fokussierung des afferenten Signalstroms während einer Bewegung

Während einer Bewegung steuert die Hemmung der Ia-Afferenzen über präsynaptische Mechanismen (➤ Kap. 2.4.4) die Übertragung des Längensignals. Bei Willkürbewegungen wird die präsynaptische Hemmung auf die Ia-Afferenzen zu den Motoneuronen der kontrahierenden Muskeln abgeschaltet. Das Längensignal aus den kontrahierenden Muskeln erreicht somit die homonymen und synergistischen Kerne und kann das deszendierende Bewegungssignal kontrollieren. Gleichzeitig wird bei der Bewegung die präsynaptische Hemmung auf die Ia-Afferenzen aus den Muskeln verstärkt, die *nicht* an der Kontraktion beteiligt sind. Dies verhindert, dass die geplante Bewegung durch „falsche" Kontraktionen im Ablauf gestört wird. Dieser präsynaptische „Fokussierungsmechanismus" ist ein Beispiel dafür, wie das Bewegungskommando aus einem vorliegenden System von Verschaltungsmustern die Wege selektiert, die zur Durchführung der geplanten Bewegung notwendig sind. Dazu steuern die deszendierenden Kommandosignale die spinalen Interneurone, die die präsynaptische Hemmung aufbauen (➤ Abb. 4.35, Mechanismus 3a).

MERKE

In der Willkürmotorik wird die Rückmeldung aus den sich kontrahierenden Muskeln bevorzugt nach zentral übertragen – die Rückmeldung aus nicht an der Bewegung beteiligten Muskeln wird unterdrückt.

Reziproke Hemmung

Scharniergelenke An Gelenken mit nur einem Freiheitsgrad ist die synergistisch-antagonistische Beziehung der Muskelgruppen eindeutig festgelegt: Wird die eine Muskelgruppe bei Bewegungen aktiviert, dann wird die andere gehemmt. Diese Koordination der Antagonisten ist im Reflexsystem der reziproken Hemmung organisiert. Die Rezeptoren dieser Reflexwege sind die Längenrezeptoren in den Muskelspindeln. Kollateralen ihrer Ia-Afferenzen erregen Interneurone (Ia-Interneurone), die ihrerseits die antagonistischen Motornuklei hemmen (➤ Abb. 4.37). Durch die kollaterale Aktivierung der Ia-Interneurone wird die Hemmung der Antagonisten bei allen Bewegungen so eingestellt, dass die synergistische Muskelgruppe das Gelenk auf die Ausgangsstellung zurückführen kann (➤ Abb. 4.40). Die reziproke Hemmung wird an das Bewegungskommando angepasst, indem die Ia-Interneurone Konvergenzen von deszendierenden Trakten und segmentalen Afferenzen erhalten (➤ Abb. 4.43).

Gelenke mit mehreren Freiheitsgraden Viele Gelenke des Körpers haben mehrere Freiheitsgrade. In solchen Fällen wechseln bei Bewegungen die synergistisch-antagonistischen Beziehungen der sie überspannenden Muskelgruppen. Die reziproke Ia-Hemmung wird hierbei durch andere interneuronale Systeme ergänzt bzw. ersetzt (z. B. Ib-Inhibition, ➤ Kap. 4.5.3), wobei vom ZNS je nach Bewegungskontext unterschiedliche Systeme selektiert werden können.

Renshaw-System Es kontrolliert die Tiefe der reziproken Hemmung. Rekurrente Axonkollateralen der α-Motoneurone erregen hemmende Interneurone, die nach ihrem Erstbeschreiber Renshaw-Zellen genannt werden. Sie projizieren auf die Motoneurone des motorischen Kerns, von dem aus sie erregt werden, sowie auf die korrespondierenden Ia-Interneurone (➤ Abb. 4.44). Die rekurrente Hemmung der Motoneurone **(Rückwärtshemmung)** erhöht den Kontrast zwischen rekrutierten und nicht rekrutierten Neuronen. Während einer Kontraktion verhindert sie zudem eine synchrone Aktivierung vieler motorischer Einheiten, was sonst zu einer überschießenden Kraftentwicklung führen würde.

MERKE

Renshaw-Zellen = hemmende Interneurone im Vorderhorn des Rückenmarks mit Projektion auf homonyme Motoneurone und korrespondierende Ia-Interneurone.

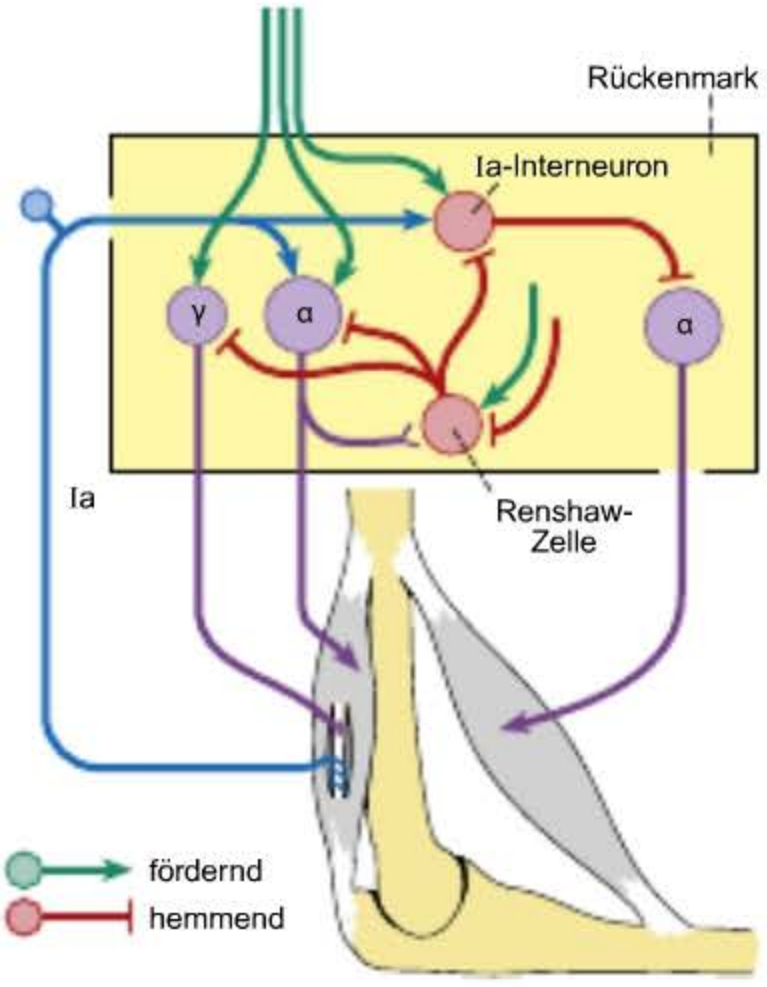


Abb. 4.44 Rekurrentes Renshaw-System mit Hemmung sowohl der homonymen α- und γ-Motoneurone als auch der korrespondierenden Ia-inhibitorischen Interneurone. Die Darstellung baut auf ➤ Abb. 4.43 auf, in das die Verschaltung der Renshaw-Zellen eingefügt ist. Diese werden von rekurrenten Axonkollateralen der α-Motoneurone erregt (purpur) und hemmen ihrerseits die „zueinander gehörenden" α- und γ-Motoneurone mit ihren korrespondierenden Ia-Interneuronen (Ia-IN). Die Renshaw-Zellen sind damit ein Teil der „funktionellen Einheit" (gelber Kasten), die die Aktivierung und Hemmung der auf ein gemeinsames Gelenk wirkenden Agonisten und Antagonisten steuert. In dieser Einheit steuern sie das Ausmaß der Erregung der Neurone aus dem Muskelspindelsystem. Die Aktivität der Renshaw-Zellen wird wiederum von supraspinal über fördernde und hemmende Konvergenzen in den Verhaltenskontext eingepasst.

Darüber hinaus reguliert die Verschaltung der Renshaw-Zellen mit den Ia-Interneuronen zusätzlich die Stärke der reziproken Inhibition. Eine starke Aktivierung der Ia-Interneurone über die Muskelspindelschleife würde nämlich zu einer tiefen Inhibition der Antagonisten führen. Schnelle Wechselbewegungen könnten dann nur verzögert durchgeführt werden, da die antagonistischen Motoneurone erst aus dem hyperpolarisierten Zustand an die Schwelle gebracht werden müssten. Hingegen hält die rekurrente Hemmung der Ia-Interneurone die Tiefe der reziproken Inhibition unabhängig vom Erregungszuwachs über die Muskelspindelschleife konstant und stellt sie somit auf ein minimales, gerade ausreichendes Niveau ein.

Fragen

1 Die übliche Willkürmotorik ist durch eine Koaktivierung von α- und γ-Motoneuronen charakterisiert. Was sind die Vorteile dieser Lösung, besonders wenn Sie das im Zusammenhang mit dem β-System sehen?
2 Beschreiben Sie Verhaltenssituationen, in denen eine Veränderung der Empfindlichkeit sinnvoll ist, mit der die Längenrezeptoren die Muskellänge und deren Änderung messen.
Denken Sie bei der Beantwortung auch daran, dass der auf dem Lande lebende Mensch seinen Lebensraum immer wieder ändert.
3 An Scharniergelenken, z. B. am Ellenbogen, ist eine eindeutige reziproke Beziehung zwischen den antagonistischen Muskeln beschrieben. Dies hat sein neuronales Korrelat in der reziproken Hemmung, die die alternierende Aktivierung der Antagonisten organisiert. Wie kann eine Kokontraktion der Antagonisten erreicht werden, z. B. beim Handstand?

4.5.3 Neuronale Wege von Golgi-Sehnenorganen

Die Golgi-Sehnenorgane messen die Muskelspannung (➔ Abb. 4.33). Sie können durch die Kontraktion einer einzigen motorischen Einheit erregt werden und informieren das ZNS kontinuierlich über die Spannungsentwicklung im Muskel. Alte Vorstellungen, dass sie nur bei exzessiv hohen Spannungen aktiviert würden und dann im Sinne eines Schutzreflexes einen Riss von Sehne oder Muskel verhinderten, sind überholt. Bei der Funktionseinordnung dieses Reflexsystems steht die niedrige Schwelle der Rezeptoren im Vordergrund. Als Funktion wird diskutiert:

- die Konstanthaltung der Muskelspannung,
- die Steuerung des Standes bei der Lokomotion,
- die Informationsintegration im Rahmen eines multisensorischen Reflexweges.

053 Fall: Tiefensensibilität

Golgi-Sehnenorgane und Ib-Afferenzen

Golgi-Sehnenorgane Die Golgi-Sehnenorgane bauen ein **Rückkoppelungssystem** auf, das die Spannung des Muskels konstant hält: Nimmt die Muskelspannung zu, werden die homonymen Motoneurone gehemmt, nimmt sie ab, werden sie gefördert. Bei Bewegungen wird dieses Spannungskontrollsystem zusammen mit dem Längenkontrollsystem der Muskelspindeln aktiviert. Die Balance zwischen beiden Systemen wird von supraspinalen Kerngebieten über absteigende Bahnen eingestellt.

MERKE
Golgi-Sehnenorgane besitzen keine efferente Innervation vom ZNS.

Ib-Afferenzen Die Golgi-Sehnenorgane projizieren über Axone der Gruppe Ib nach zentral. Die Afferenzen haben ein weiträumiges Projektionsfeld, das alle Muskeln einer Extremität erfasst. Seine Ausdehnung wird durch das zentrale motorische Programm auf die geplante Bewegung eingestellt. Die Ib-Afferenzen sind mit den Motoneuronen di- oder trisynaptisch verschaltet. Zwei große Verschaltungssysteme können unterschieden werden (➔ Abb. 4.45a):

- ein **inhibitorisches System,** das auf die Motoneurone des rezeptortragenden Muskels und auf dessen Synergisten projiziert,
- ein **exzitatorisches System,** das auf die Motoneurone der antagonistischen Muskeln sowie deren Synergisten projiziert.

Die Inhibition der homonymen Motoneurone wird auch als **autogene Hemmung** bezeichnet.

MERKE
Im Gegensatz zur Situation bei den Ia-Afferenzen erreicht die Projektion der Ib-Afferenzen von einem Muskel praktisch die Motornuklei zu allen Muskeln der Extremität.

Steuerung des Beginns der Standphase durch Ib-Afferenzen

Die Lokomotion (das Laufen, ➔ Kap. 4.9) besteht aus einer regelmäßigen Abfolge von Stand- und Schwungphasen. Diese werden im Wesentlichen von einem Lokomotionsgenerator im Rückenmark aufgebaut. Das Ib-System ist entscheidend an der Einleitung und Aufrechterhaltung der Standphase eines Fußes beteiligt. Am Ende seiner Schwungphase wird der Fuß auf den Boden gesetzt. Da er nun das Körpergewicht trägt, werden die Ib-Rezeptoren der Fußmuskulatur aktiviert. Es wird ein neuronales Signal der Muskelspannung erarbeitet und dem ZNS übermittelt. Diese Information ist notwendig, um die Standphase aufrechtzuerhalten. Fehlt nämlich die Aktivierung der Ib-Afferenzen zu diesem Zeitpunkt, für den der Lokomotionsgenerator den Beginn der Standphase programmiert hat („Hans-Guck-in-die-Luft" setzt den Fuß nicht auf den Boden, sondern stapft in ein Loch), dann bleibt die Ib-Information

über die Belastung des Fußes aus. Daraufhin startet der Lokomotionsgenerator statt des Standphasen- ein Schwungphasenprogramm, das den Fuß aus dem Loch hebt und an einer anderen Stelle aufsetzt (sofern „Hans-Guck-in-die-Luft" nicht schon hingefallen ist).

Ib-Weg als multisensorischer Reflexweg

Die Interneurone der Ib-Wege erhalten eine ausgeprägte Konvergenz. ➤ Abb. 4.45b zeigt die bisher bekannte Projektion von deszendierenden Trakten und afferenten Systemen. Die meisten der konvergierenden Systeme wirken exzitatorisch und inhibitorisch, natürlich über getrennte Wege. Nicht jedes der Interneurone erhält die hier abgebildete Konvergenz vollständig, es gibt viele Subpopulationen mit unterschiedlichen Kombinationen der Eingänge.

Die Konvergenz auf die Ib-Interneurone stellt das klassische Konzept eines Reflexes und eines Reflexweges infrage, nämlich, dass eine Bewegung eng an die Aktivierung eines Rezeptorsystems gekoppelt sei. Vielmehr erhalten die spinalen Interneurone konvergierende Zuströme von vielen Systemen – an ihnen interagieren die Afferenzen verschiedener Rezeptorsysteme. Dabei werden komplexe Informationen über Hautkontakte, über die Lage und Stellung der Extremitäten sowie über Länge und Spannung der verschiedenen Muskeln integriert. Die Interneurone sind nicht mehr Teil eines spezifischen Reflexweges, der an ein bestimmtes Rezeptorsystem gekoppelt ist, sondern Teil eines **multisensorischen Reflexsystems**. Sie sind integrative Zentren, die unter dem Einfluss von deszendierenden Bewegungssignalen die multisensorische afferente Information verarbeiten und an die Motoneurone weiterleiten.

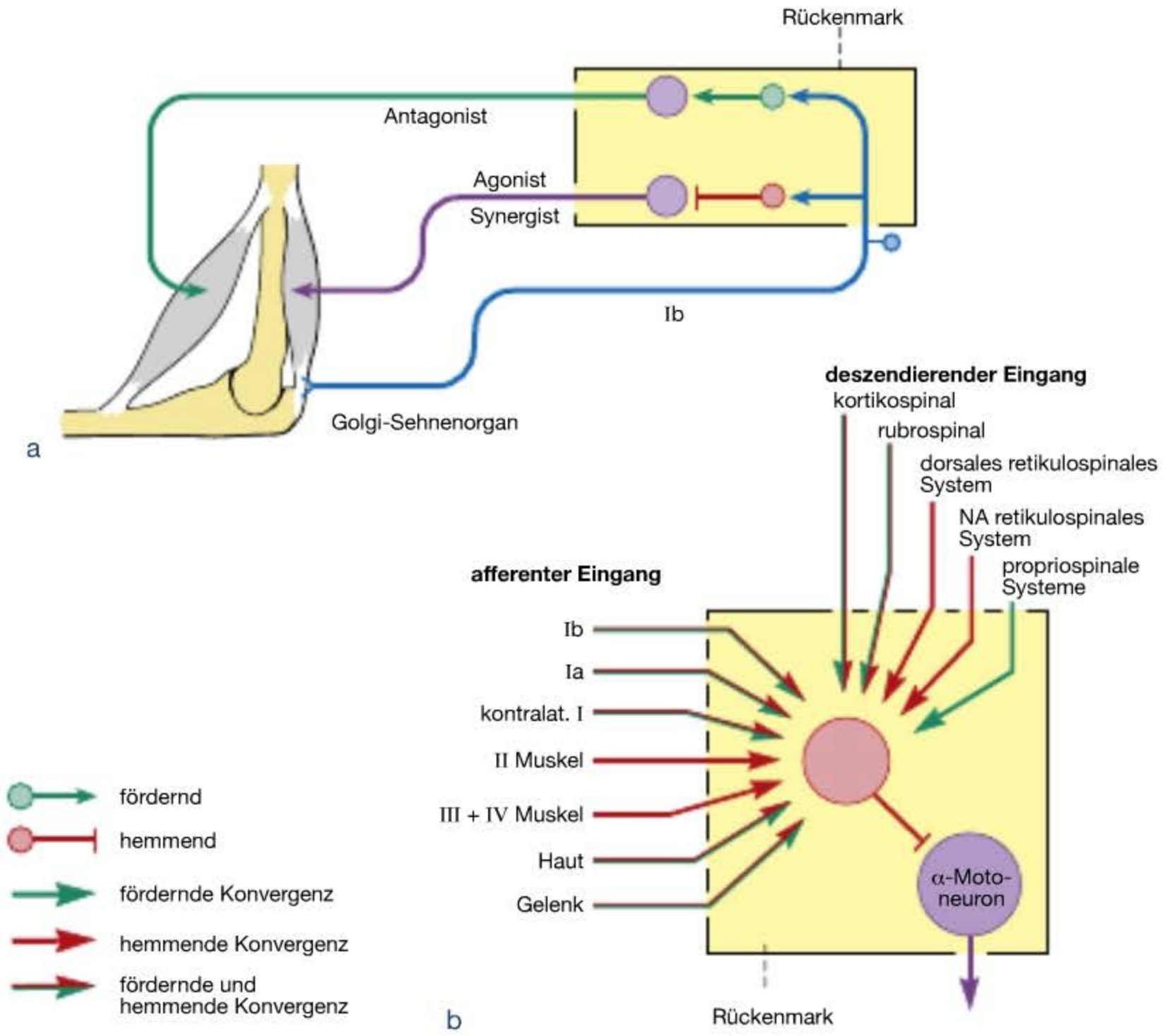


Abb. 4.45 Verschaltungsprinzipien des Ib-Systems [4.23].
a Golgi-Sehnenorgane projizieren di-/trisynaptisch über Ib-Interneurone auf α-Motoneurone. Die agonistischen und synergistischen motorischen Kerne werden gehemmt (autogene Hemmung), die antagonistischen motorischen Kerne werden gefördert.
b Konvergenz von afferenten segmentalen und deszendierenden Systemen auf die Interneurone der autogenen Hemmung. I–IV bezeichnet die Afferenzen aus den unterschiedlichen Fasergruppen. Die Gesamtpopulation der Ib-Interneurone zerfällt in Untergruppen mit spezifischem, eingeschränktem Konvergenzmuster; NA = noradrenerg.

4.5.4 Beugereflex

Dieser Reflex wird durch Erregung von **Afferenzen der Gruppen II, III und IV** ausgelöst (➤ Tab. 2.3). Sie stammen vornehmlich von Schmerz-, hochschwelligen Druck- und Thermorezeptoren. Neben der Information über die jeweiligen sensorischen Qualitäten der Reize können sie ein komplexes Schutz- und Fluchtverhalten mobilisieren.

Reflexantworten

Ipsilateraler Beugereflex In der einfachsten Form führt der Reflex zu einer Beugung der Extremität, in der die erregten Rezeptoren lokalisiert sind, dem ipsilateralen Beugereflex. Das Ausmaß der Beugung ist von der Stärke des Reizes abhängig und reicht von einer leichten Aktivierung einiger distaler Beugemuskeln bis zum Wegziehen der Extremität von einem schmerzhaften Reiz.

Gekreuzter Streckreflex Gewöhnlich, besonders bei starken Reizen, wird die kontralaterale Extremität gleichzeitig gestreckt, man spricht dann vom gekreuzten Streckreflex. Dadurch kann das gestreckte Bein das Körpergewicht tragen und die Balance halten. Das Reflexverhalten hat also Schutzfunktionen vor schmerzhaften oder schädigenden Reizen und wird deswegen auch als nozizeptiver Schutzreflex bezeichnet.

MERKE

Die Ausprägung der Beugereflexe ist sehr stark von der Verhaltenssituation abhängig, in der die Rezeptoren erregt werden.

Reflexwege und Kontrolle

Spinale Reflexwege Die spinalen Reflexwege dieser nozizeptiven Schutzreflexe sind polysynaptisch (➤ Abb. 4.46). In die Reflexantwort sind einfachere Reflexwege einbezogen. So ist die Aktivierung der Extensoren der kontralateralen Seite begleitet von einer gleichzeitigen Hemmung der kontralateralen Flexoren. Diese Hemmung wird im System der reziproken Ia-Inhibition organisiert.

Supraspinale Kerngebiete Die Beugereflexe werden von supraspinalen Kerngebieten über ein deszendierendes hemmendes System kontrolliert, das bilateral in den Hinterseitensträngen des Rückenmarks verläuft (dorsales retikulospinales System; ➤ Abb. 4.35, Mechanismus 3b). Wie alle großen Traktsysteme ist dieses System zum Zeitpunkt der Geburt noch nicht vollständig myelinisiert.

Klinik Beuge- und gekreuzte Streckreflexe

Wegen der noch fehlenden Myelinisierung im Rückenmark können Beuge- und gekreuzte Streckreflexe in den ersten Lebensmonaten sehr gut beobachtet werden. Bei Erwachsenen treten sie als pathologische Reflexmuster auf, wenn das dorsale retikulospinale System in seiner Funktion geschädigt ist, z. B.

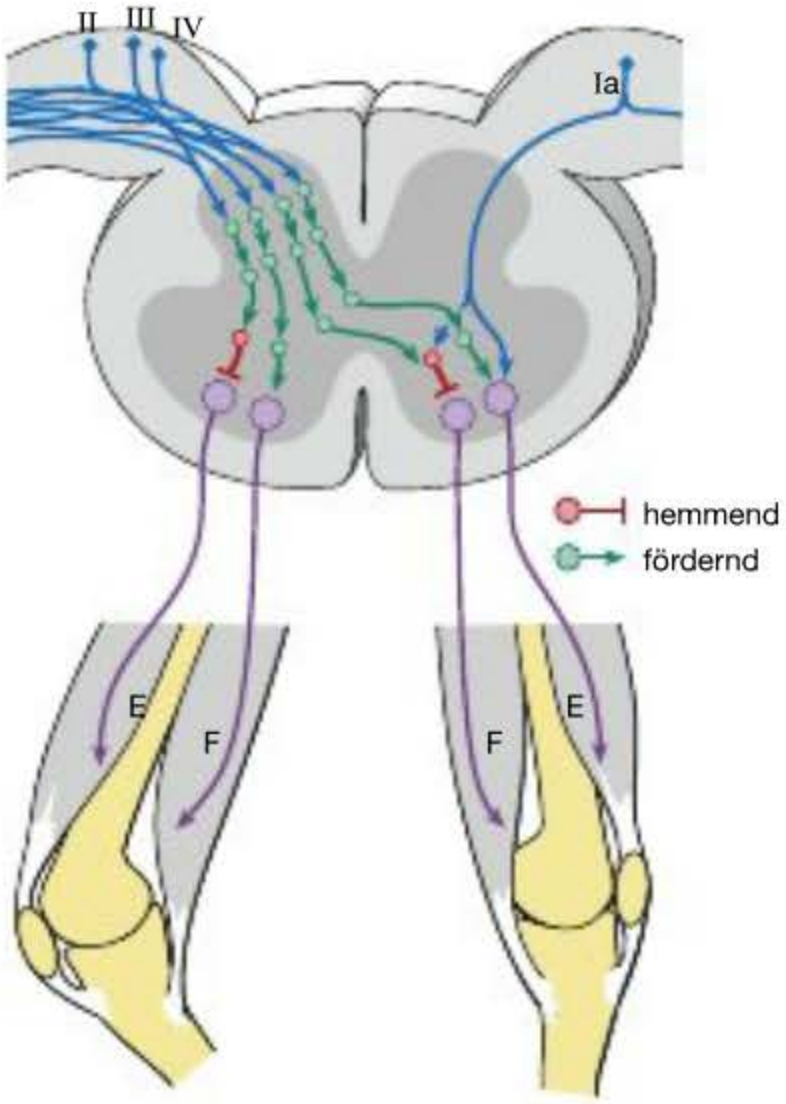


Abb. 4.46 Polysynaptische Organisation des Beugereflexes unter Erfassung aller Muskeln der ipsi- und kontralateralen Extremität. Afferenzen (blau) der Gruppen II, III und IV aktivieren im intermediären Gebiet der grauen Substanz große Gruppen von Interneuronen. Diese fördern auf der ipsilateralen Seite die motorischen Kerne zu den Flexoren und hemmen die zu den Extensoren. Auf der kontralateralen Seite werden die Extensoren gefördert und die Flexoren gehemmt. Zur Hemmung der Flexormotoneurone benutzt der Beugereflex das System der reziproken Hemmung; E = Extensor, F = Flexor.

im Rahmen einer Degeneration zentraler Kerngebiete oder bei einer Schädigung des Rückenmarks (➤ Kap. 4.5.5).

4.5.5 Reflexmuster nach Rückenmarkdurchtrennung: Verlust der supraspinalen Kontrolle

Die spinalen Reflexsysteme werden sehr effektiv vom ZNS kontrolliert und sind in der normalen Motorik in den Ablauf der Bewegung integriert. Fällt die deszendierende Kontrolle durch pathologische Prozesse weg, treten die ursprünglichen Reflexmuster wieder auf – mit einem stereotypen Reflexverhalten in enger Koppelung an den Ort und die Intensität des Reizes, wie man es entsprechend der Definition eines Reflexes erwartet.

Klinik Querschnittsyndrom

Funktionsverlust Eine vollständige Durchtrennung des Rückenmarks, ein Querschnitt, unterbricht die Projektion der supraspinalen Trakte in die kaudal der Durchtrennungsstelle gelege-

nen Rückenmarkgebiete und die aszendierenden Verbindungen aus diesen Gebieten zum ZNS. Nach dem momentanen Therapiestand sind diese Unterbrechungen irreversibel. Sie haben dramatische Folgen für den Patienten: Die vom abgetrennten Rückenmarkgebiet innervierte Muskulatur kann nicht mehr willkürlich aktiviert werden. Weiter treten aus dem entsprechenden Innervationsgebiet keine bewussten Empfindungen mehr auf.

Querschnittsareflexie Unmittelbar nach der Durchtrennung sind alle motorischen und vegetativen Reflexe erloschen. Diese Querschnittsareflexie, die auch als spinaler Schock bezeichnet wird (ein inadäquater Ausdruck, da er Beziehungen zum Schockgeschehen bei einem Kreislaufzusammenbruch assoziiert), geht auf eine Hyperpolarisation der Motoneurone zurück. Sie ist durch den Verlust eines tonischen Erregungszustroms aus den supraspinalen Gebieten verursacht. Nach einiger Zeit verschwindet sie, und langsam entwickeln sich von distal nach proximal spinale Reflexmuster (Beuge- und gekreuzte Streckreflexe). Die Schwelle zur Reflexauslösung sinkt kontinuierlich ab.

Querschnittshyperreflexie Monate nach dem Querschnitt tritt eine Querschnittshyperreflexie auf. Bereits leichte Berührungsreize reichen jetzt aus, um massive und lang anhaltende Beugereflexe auszulösen. Häufig sind vegetative Reflexmuster einbezogen (Blutdruckanstieg, Glucosemobilisierung, Schweißausbruch, Blasenentleerung, Darmentleerung, ➤ Kap. 18.1.3). Bei diesen Patienten läuft dann ein biologisch ursprünglich sinnvolles Reflexverhalten ab (Fluchtreflex mit seinen motorischen und vegetativen Komponenten). Bei intaktem Rückenmark tritt dieses Reflexverhalten nicht auf, da die entsprechenden Reflexkomponenten durch die supraspinale Kontrolle zu einem artspezifischen Verhalten zusammengefasst werden.

Als Ursache der Querschnittshyperreflexie werden verschiedene Mechanismen diskutiert, z. B.:

- eine Empfindlichkeitszunahme der Interneurone auf Transmitter,
- eine kollaterale Regeneration der primären Afferenzen, bei der die Synapsen besetzt werden (Sprouting), die durch die Degeneration der deszendierenden Trakte an den Interneuronen frei geworden sind.

Fragen

1 Was ist das Prinzip des multimodalen Reflexweges?
2 Im Beugereflex ist eine koordinierte Beugung aller Gelenke einer Extremität eingebaut, z. B. des Armes. Wie ist dies mit der isolierten Bewegung von Fingern während einer Armbeugung vereinbar?
3 Was ist die typische Symptomatik einer Halbseitendurchtrennung des Rückenmarks?
4 Warum entsteht bei einer Durchtrennung des Rückenmarks eine Querschnittsareflexie? Wie verhält sich dabei der Blutdruck?
Denken Sie bei der Beantwortung an die Rolle der Motoneurone bei der Areflexie, und berücksichtigen Sie unterschiedliche Lokalisationen des Querschnitts.

4.5.6 Spezifische Reflexantworten von Afferenzen der Gruppen II, III und IV

Diese afferenten Systeme bauen neben dem generalisierten Muster des Beugereflexes eigene und spezifische Reflexantworten auf, die aber alle einer supraspinalen Kontrolle unterliegen. Ein Beispiel aus der großen Zahl dieser lokalen Reflexe ist die **Extensorreaktion**, die durch leichte Berührung der Fußsohle ausgelöst wird. Sie führt zu einer Streckung des gesamten Beines und unterstützt damit beim Stehen die Versteifung der vielgliedrigen Gelenkkette vom Sprunggelenk bis zur Hüfte. Dieser Reflex wird von der supraspinalen Kontrolle im Verhaltenskontext des Stehens mobilisiert. In pathologischen Situationen mit Schädigungen des ZNS kann das Reflexverhalten isoliert auftreten, was dann als ein pathognomonisches Zeichen für den Verlust der supraspinalen Kontrolle zu werten ist. Die verantwortlichen und dann geschädigten Kerngebiete sind im Hirnstammbereich lokalisiert.

ZUSAMMENFASSUNG

Im Rückenmark sind die phylogenetisch alten Bewegungsmuster neuronal niedergelegt, die die Bewegung der Gelenke aufbauen und die verschiedenen Gelenke einer Extremität zu gemeinsamen Bewegungsmustern zusammenfassen. Diese Bewegungsmuster finden ihre Anbindung an die Körperperipherie über die Afferenzen von Rezeptoren, die die Information über den peripheren Zustand in diese neuronalen Wege einspeisen und als Reflexe Bewegungen auslösen können. Das ZNS hat über deszendierende fördernde und hemmende Trakte eine Vielzahl von Verschaltungen mit diesen alten Bewegungsmustern. Für die Durchführung der Willkürmotorik kann es diese steuern, modifizieren, miteinander kombinieren, vollständig unterdrücken oder verstärken. Ergebnis dessen ist die enorme Differenzierung und Versatilität der Motorik, wie sie bei höheren Lebewesen, und besonders den Primaten, beobachtet wird.

054 IMPP-Fragen

4.6 Kontrolle der Haltung

M. Illert

Zur Orientierung

Eine Zielbewegung ist nur dann erfolgreich, wenn die Aufrichtung des Körpers gegen die ständig wirksame Schwerkraft gesichert ist. Dies wird als Haltung bezeichnet. Da jede Bewegung den Körperschwerpunkt ändert, werden die Schwerkrafteinflüsse vom ZNS kontinuierlich neu berechnet und die Haltung aktualisiert. Ein Fehler in diesen Berechnungen oder in den notwendigen Korrekturen führt zum Zusammenbrechen der Haltung und gefährdet den Erfolg der Zielmotorik. Haltung und Zielmotorik sind eng miteinander verzahnt, Zielmotorik ist ohne gleichzeitige Steuerung der Haltung nicht möglich.

4.6.1 Begriffsdefinitionen

In diesem Kapitel wird zur Beschreibung von Haltungsreaktionen das Wort „postural" als Adjektiv verwendet. Es ist eine Ableitung aus dem englischen Wort „posture", das dort als Überbegriff für Haltung und Stellung verwendet wird. In diesem Sinne wird „postural" in diesem Artikel gebraucht.

Posturale Reaktionen Zur Sicherung der Haltung haben sich spezielle Programme und Reflexe entwickelt. Ihre Verhaltenskomponenten werden als posturale Reaktionen oder posturale Synergien bezeichnet. Um die Haltung an die Bewegungen anzupassen, benutzen die posturalen Programme die integrierenden zentralen Systeme (besonders im Hirnstamm und Zerebellum) und verknüpfen die zielmotorischen und haltungsmotorischen Programmteile.

Reflex Prinzipiell ist die Benutzung des Ausdrucks „Reflex" für eine posturale Reaktion fragwürdig, denn posturale Reaktionen sind programmiert und entstehen durch eine Aneinanderreihung von Subprogrammen. Es handelt sich also um koordinierte, getriggerte Reaktionen, die von einem zentralen Programm aufgerufen werden. Bei einer von außen aufgezwungenen Haltungsänderung, wie im Beispiel der ➤ Abb. 4.47, ist nur die erste Reaktion der Programmsequenz ein Reflex im eigentlichen Sinne.

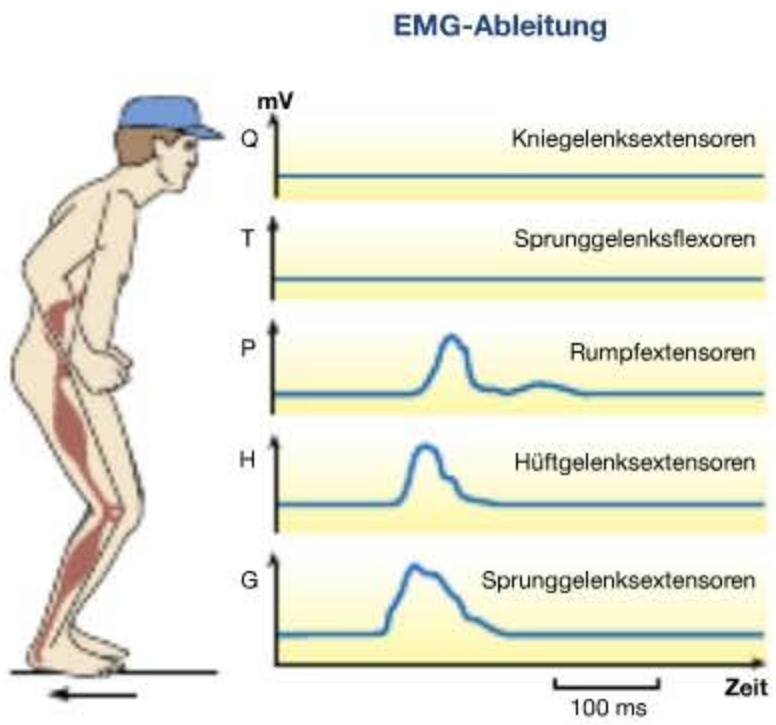


Abb. 4.47 Standkorrektur durch posturale Programme, die Subprogramme zu einer koordinierten Aktivierung der relevanten Muskelgruppen zusammenfassen. Die Ableitung rechts zeigt EMG-Registrierungen von verschiedenen Muskeln mit Reaktionen auf eine provozierte Standstörung (50 ms dauerndes, ruckartiges Verschieben der Standfläche, Pfeil unter Versuchsperson nach links); Q = Muskeln der Quadrizepsgruppe, T = M. tibialis anterior, P = paraspinale Muskelgruppe, H = Hüftgelenksextensoren, G = Muskeln der Gastroknemiusgruppe. Etwa 100 ms nach Beginn der Auslenkung (Beginn der EMG-Ableitung) werden von distal ausgehend nacheinander die G-, H- und P-Muskelgruppen aktiviert [4.24].

4.6.2 Aufbau posturaler Reaktionen

Standkorrektur

Das Stehen ist integraler Bestandteil jeder aufrechten Körperhaltung. Es beginnt an der Unterstützungsfläche des Fußes mit der muskulären Einstellung der Sprunggelenke durch eine abgestimmte Kontraktion der auf sie wirkenden Muskeln. Anschließend werden die Knie- und Hüftgelenke eingestellt. Posturale Programme, die von distal nach proximal gerichtet sind und von zentralen Mechanismen reguliert werden, koordinieren die Muskelgruppen untereinander. Diese Koordination von distal nach proximal wird deutlich, wenn eine stehende Person nach vorn gestoßen wird (➤ Abb. 4.47). Parallele EMG-Ableitungen zeigen, dass die Korrekturbewegungen distal an der Unterstützungsfläche mit der Kontraktion des M. gastrocnemius (und seiner Agonisten) beginnen. Dies stabilisiert Sprunggelenk und Kniegelenk und führt den Körper in die vertikale Position zurück. Die lange Latenz von 100 ms bis zum Beginn der Standkorrektur erklärt sich durch den Aufbau des posturalen Programms aus spinalen *und* supraspinalen Komponenten.

In einem posturalen Programm läuft die Aktivierung der proximal anschließenden Muskelgruppen in einer festen Sequenz ab. Nach Aktivierung des Sprunggelenks wird jeweils 10–20 ms später zuerst die Hüftmuskulatur aktiviert, anschließend die paraspinale Muskulatur. Die Standkorrektur geht also auf eine posturale Synergie zurück, die aus mehreren Subprogrammen zusammengesetzt ist. Vergleichbare Synergien sind in der Muskelkette der Flexoren (Körper wird nach hinten gestoßen) vorhanden.

Klinik Nutzung von Subprogrammen in der Physiotherapie

Die Physiotherapie nutzt aus, dass Haltung als Folge einer Kette ineinandergreifender Subprogramme entsteht. Mit gezielten krankengymnastischen Maßnahmen können solche Ketten aktiviert werden, um Patienten, die keine Willkürmotorik ausführen können, bestimmte „Haltungen" einnehmen bzw. „Bewegungen" durchführen zu lassen.

Subprogramme

Die Regulation der Körperhaltung ist ein Beispiel dafür, wie das ZNS einzelne Reflexe zu einem zielgerichteten Verhalten zusammensetzt. Dabei unterscheidet man Haltereflexe, die der Tonusverteilung der Muskulatur dienen, und Stellreflexe, die den Körper in die Normalstellung (d. h. gegen die Schwerkraft) aufrichten.

Stellreflexe Der Kopf wird von der Nackenmuskulatur mit einer Serie von Stellreflexen aufgerichtet. **Rezeptorgebiete** dieser Reflexe sind hauptsächlich der Vestibularapparat, die Rezeptoren der Nackenmuskulatur (Muskelspindeln) und das optische System. Die Rezeptorgebiete ergänzen und ersetzen sich gegenseitig. Das **zentrale Integrationssystem** dieser Kopfstabilisierung liegt in der Formatio reticularis, die Vestibulariskerne spielen mit ihren efferenten Verschaltungen eine we-

sentliche Rolle. Ein weiteres posturales System wird durch einseitige Kontakte der Körperoberfläche mit dem Boden aktiviert. Die dabei erregten Rezeptoren (u. a. Hautrezeptoren) mobilisieren untereinander verknüpfte Reflexe, die den Körper, einschließlich des Kopfes, aufrichten. Diese Reaktionen werden als **Kopfstellreflex** (Aufrichtung des Kopfes gegen die Schwerkraft) auf den Körper bezeichnet.

Auge-Kopf-Koordination Die Richtung des Blicks wird unabhängig von der Kopfstellung konstant gehalten. Die Blickkonstanz entsteht durch die Summe von Augen- und Kopfbewegung. Rezeptorgebiete sind die semizirkulären Kanäle des Labyrinths (vestibulookulärer Reflex), die Rezeptoren des optischen Systems (optokinetischer Reflex) sowie die Rezeptoren der Nackenmuskulatur (zervikookulärer Reflex).

Statische posturale Reaktionen Haltungsreaktionen, die von den Nackenrezeptoren ausgehen und nachgeschaltete Systeme steuern, werden als **tonische Nackenreflexe** bezeichnet. Sie bereiten die Körperhaltung entsprechend der Kopfstellung auf die nächsten Bewegungen vor. Ein Beispiel dafür ist der **asymmetrische tonische Nackenreflex:** Eine Kopfbewegung steigert den Tonus der Extensoren der Extremitäten und des Rumpfes auf der gleichen Seite und reduziert ihn auf der kontralateralen. Solche asymmetrischen Nackenreflexe treten im täglichen Leben häufig auf, ohne dass wir uns dessen bewusst werden. Wahrscheinlich sind sie für die Einnahme bestimmter Stellungen verantwortlich, wie z. B. die Haltung des Baseballspielers der ➤ Abb. 4.48.

Stützreaktionen Stützreaktionen sind wesentlicher Bestandteil des aufrechten Standes und basieren auf einer Gruppe von **Dehnungsreflexen.** Ein Beispiel dafür ist die **positive Stützreaktion,** die zu einer säulenartigen Versteifung der Extremität führen kann. Sie wird durch den Kontakt der Fußsohle mit dem Boden (Magnetreaktion) sowie durch die nachfolgende Dehnung der distalen Flexoren ausgelöst. Beide Reize lösen koordinierte Kontraktionen antagonistischer Muskeln an den betroffenen Gelenken aus, die das Bein für den Stand stabilisieren.



Abb. 4.48 Statische posturale Reaktionen sind Teile von Willkürbewegungen. Bei dem Baseballspieler beeinflusst die Orientierung des Kopfes über die tonischen Nackenreflexe die Haltung der Extremitäten [4.25].

MERKE

Posturale Reaktionen entstehen in einer Kette von Programmen, die aufeinanderfolgen und aufbauen. Sie werden durch einen Reflex angestoßen. Die Programmabfolge wird von zentral gesteuert.

4.6.3 Organisation posturaler Programme

Organisation in Hirnstamm und Kortex

Die posturalen Reaktionen sind Ausdruck von neuronalen Programmen, die die Programme der Willkürmotorik abstimmen und ergänzen. Es ist deswegen verständlich, dass posturale Reaktionen auf allen Stufen des ZNS aufgebaut werden.

Hauptrezeptorgebiete Eine herausragende Rolle für posturale Reaktionen spielt der Hirnstamm. Das betrifft einmal die Projektion der Vestibularisafferenzen auf die Kerngebiete der Formatio reticularis, in denen die vestibulären Informationen verarbeitet und mit den somatosensorischen Informationen aus dem Nackenbereich abgestimmt werden. Beide sensorischen Systeme sind die Hauptrezeptorgebiete für jede Form der posturalen Reaktion.

Trakte zum Rückenmark Aus dem Hirnstamm projizieren mehrere mächtige Trakte in das Rückenmark. Zu nennen sind die vestibulospinalen und die retikulospinalen Trakte. Sie üben eine tonische Aktivität auf den segmentalen Reflexapparat und die α-Motoneurone aus und bringen diese Mechanismen für die Haltungsregulation gezielt in Aktion.

Kontrolle durch den Kortex Die meisten der beschriebenen posturalen Programme werden vom Kortex kontrolliert, der eine tonische Inhibition ausübt.

Ausfall kontrollierender Einflüsse

Isolierte posturale Reaktionen

Aufgrund der anatomischen Situation treten Haltungsreaktionen auch dann – und zwar verstärkt – auf, wenn nur der Hirnstammapparat und das Rückenmark intakt sind. Aus klinischen Gründen, z. B. zur neonatalen Diagnostik der ZNS-Reifung, kommt der Beobachtung der Haltungsreaktionen eine große Bedeutung zu. Aus biologischer Sicht allerdings sind isolierte posturale Reaktionen sinnlos, denn Haltungsmotorik ohne Zielmotorik ist nur eine Karikatur der normalen Bewegung.

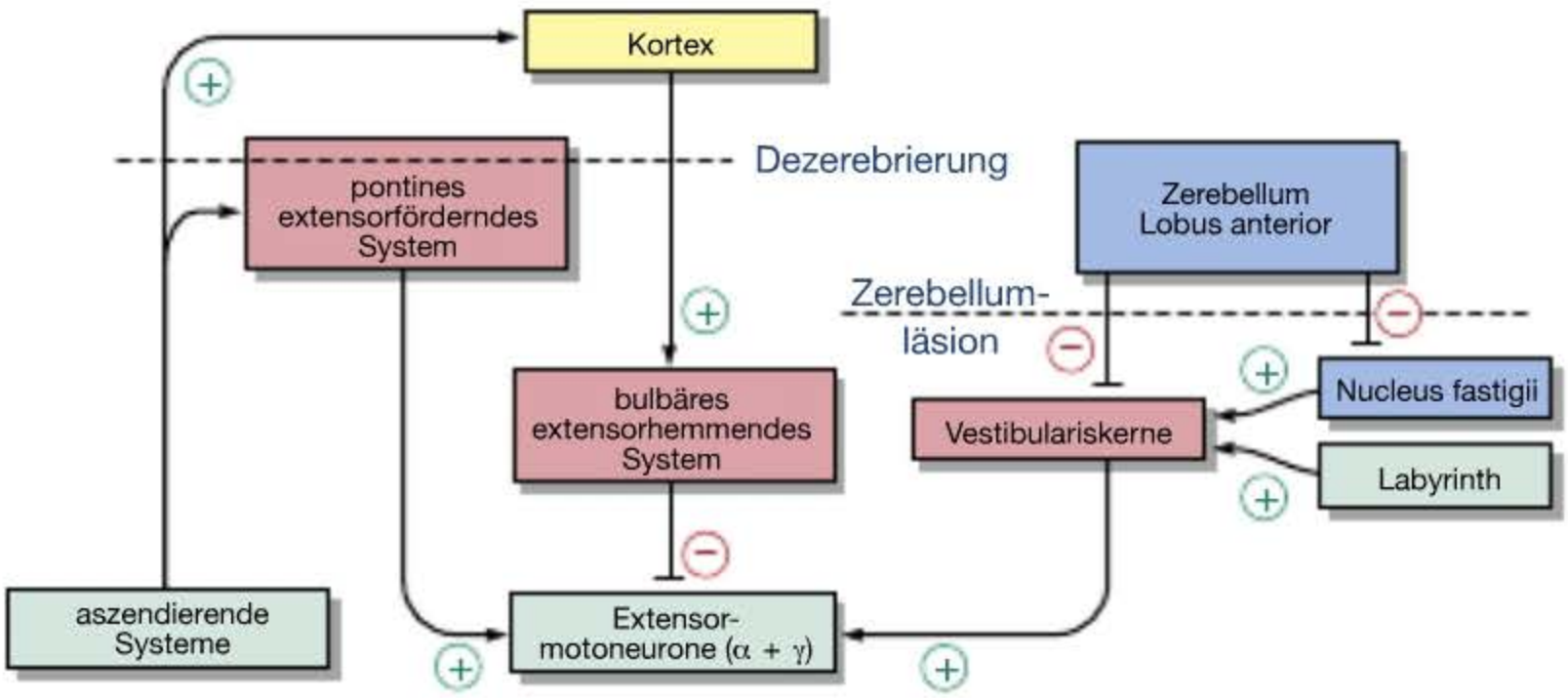


Abb. 4.49 Dezerebrierungsstarre. Retikuläre Systeme aus pontinen und bulbären Arealen (rot) stellen auf spinaler Ebene (grün) ein Gleichgewicht zwischen tonisch fördernden und hemmenden Zuflüssen ein. Bei der Läsion der klassischen Dezerebrierung wird die Extensormuskulatur tonisch gefördert, da die kortikale Aktivierung des bulbären extensorhemmenden Systems unterbrochen ist. Eine zusätzliche Läsion des Zerebellums enthemmt die Vestibulariskerne. Dadurch erregt der tonische Eingang aus dem Vestibularorgan den vestibulospinalen Trakt und verstärkt die Dezerebrierungsstarre [3-4].

Dezerebrierungsstarre

Pathophysiologisch ist das Krankheitsbild der Dezerebrierungsstarre von großer Bedeutung. Seine detaillierte Analyse hat wichtige Einblicke in die Genese des muskulären Tonus, der Spastik und der Rigidität gegeben.

Retikuläre Systeme Im Hirnstamm befinden sich 2 tonisch aktive Neuronensysteme mit unterschiedlicher Wirkung auf die Muskulatur (➔ Abb. 4.49):

- Ein im pontinen Teil der Formatio reticularis gelegenes **pontines extensorförderndes System** aktiviert die Motoneurone zur Extensormuskulatur und hemmt die zu den Flexoren. Es wird von Kollateralen aufsteigender Bahnen tonisch aktiviert.
- Ein zweites, im medialen Teil der bulbären Formatio reticularis gelegenes **bulbäres extensorhemmendes System** hemmt die Motoneurone zur Extensormuskulatur und fördert die zu den Flexoren. Auch dieses System ist tonisch aktiv, da es von kortikalen Gebieten kontinuierlich aktiviert wird.

Zwischen diesen beiden Systemen, die die retikulären Programme der Haltungs- und Gleichgewichtsregulation in das Rückenmark übertragen, besteht eine sorgfältig eingestellte Balance. Sie wird von den großen supraspinalen Arealen, besonders vom Kleinhirn, reguliert.

MERKE

Bei einer klassischen Dezerebrierung ist die Balance zwischen tonisch hemmenden und tonisch fördernden Systemen gestört, da der Kortex das tonisch hemmende System nicht mehr unterstützen kann (➔ Abb. 4.49) und dadurch die tonisch fördernden Systeme überwiegen.

Formen der Dezerebrierungsstarre Eine Dezerebrierungsstarre, die auf die beschriebenen pathophysiologischen Mechanismen zurückgeht, wird über die Muskelspindelschleife aufrechterhalten. Bei einer Durchtrennung der Hinterwurzeln des Rückenmarks (Wegnahme der Afferenzen der Körperperipherie) bricht sie sofort zusammen. Das zeigt, dass in diesem Fall die deszendierenden fördernden Systeme vorwiegend auf die γ-Motoneurone wirken, man spricht auch von γ-**Starre.**

Bei anderen Formen der Dezerebrierungsstarre wirken die deszendierenden fördernden Systeme vorwiegend auf die α-Motoneurone. Eine solche α-**Starre** tritt z. B. dann auf, wenn die medialen Anteile des Kleinhirns zusätzlich zu den oben beschriebenen Strukturen geschädigt sind (➔ Abb. 4.49). Damit entfällt die hemmende zerebellare Kontrolle der Vestibulariskerne. Da diese aber vom Labyrinth tonisch aktiviert werden, übertragen sie dann ihre Aktivität ungesteuert über den lateralen vestibulospinalen Trakt in das Rückenmark. Sie fördern dabei die α-Motoneurone der Extensoren und hemmen die der Flexoren.

In den tonisch aktiven Arealen des Hirnstamms wird die Balance zwischen Förderung und Hemmung der Extensoren und Flexoren sowie zwischen Aktivierung und Hemmung der α- und γ-Motoneuronen reguliert. Störungen in dieser Regulation führen zwangsläufig zu Überfunktionen in einem der betroffenen Systeme mit den entsprechenden motorischen Symptomen. Dabei sind die α- und γ-Starre 2 extreme, schematisch dargestellte Beispiele.

MERKE

α- und γ-Starre sind 2 extreme, aber paradigmatische Beispiele, die die unterschiedlichen Mechanismen der Spastik überzeichnet darstellen. Im pathologischen Geschehen bei einem Patienten sind Mischformen zwischen ihnen die Regel.

Klinik Dezerebrierungsstarre, Spastik

Dezerebrierungsstarre Die Dezerebrierungsstarre ist klinisch relativ selten, aber charakteristisch: Die physiologische Extensormuskulatur (Antischwerkraftmuskulatur) ist generell aktiviert, d. h., die Extremitäten sind extendiert, die Füße plantarflektiert, der Rücken überstreckt und der Kopf nach dorsal gebeugt. Ursache sind meist Blutungen, Verletzungen oder Tumoren, die in der Regel über die anatomischen Grenzen der verschiedenen Traktsysteme hinausgehen, sodass α- und γ-Starre gemeinsam auftreten. Von dieser akuten Symptomatik mit sofort auftretenden Streck- oder Beugesynergismen kann eine chronische Form (mit anderen pathophysiologischen Funktionszusammenhängen) abgegrenzt werden, die sich nach Läsionen deszendierender Systeme im Laufe von Wochen entwickelt und mit einer für den Menschen typischen Muskelspastik (Definition s. u.) einhergeht.

Spastik In einigen Merkmalen hat die Dezerebrierungsstarre Ähnlichkeit mit der Symptomatik einer Spastik, wie sie bei verschiedenen neurologischen Erkrankungen auftritt. Man versteht unter Spastik einen der willkürlichen Kontrolle entzogenen Zustand mit muskulärer Hypertonie, gesteigerten Sehnenreflexen und einem muskulären Widerstand gegen passive Gelenkbewegung. Dieser nimmt mit steigender Geschwindigkeit der Bewegung zu und ist in den physiologischen Extensoren größer als in den Flexoren. Die Eigenschaften der Spastik ähneln den Symptomen einer Dezerebrierungsstarre, weshalb man diskutiert, inwieweit die an der Dezerebrierungsstarre beteiligten Systeme für verschiedene Formen der Spastik verantwortlich sein könnten.

ZUSAMMENFASSUNG

Zur Sicherung der Stellung und der Haltung des Körpers im Raum interagiert eine Reihe von Programmen, die auf unterschiedlicher Ebene des ZNS organisiert sind. Sie werden vom Hirnstamm aus gesteuert. Entscheidend ist dabei der Einfluss des Zerebellums und des Gleichgewichtsapparats. Dadurch wird die Anpassung der Haltung an die Willkürmotorik erreicht, wobei eine zielorientierte Willkürmotorik nur auf der Basis einer gesicherten Haltung und Stellung erfolgen kann.

Fragen

1 Die Kontrolle der Haltung hat eine ontogenetische Entwicklung. Welche Tests sind hier wichtig?
2 Welche Mechanismen greifen zur Sicherung des Standes gegen die Schwerkraft ineinander und sichern die aufrechte Stellung des Kopfes?
3 Was sind Haltereflexe und Stellreflexe?
4 Warum kann man eine γ-Spastik von einer α-Spastik dadurch differenzieren, dass bei ersterer ein von der Spastik betroffenes und extendiertes Gelenk sich in der Regel nur gegen einen zunehmenden Widerstand beugen lässt, während bei letzterer der Widerstand gegen eine Beugung unverändert ist?

4.7 Basalganglien

M. Illert

Kasuistik

Siegfried ist Uhrmacher. Mit 38 Jahren hatte er sich selbstständig gemacht und mit viel Elan ein kleines Geschäft aufgebaut. Er ist jetzt 59 Jahre alt und nach vielem Auf und Ab sichert sein Laden, der im Randbereich der City liegt, ihm und seiner Familie ein Auskommen. Dennoch ist Siegfried in letzter Zeit oft niedergeschlagen und überlegt, ob ihm nicht alles zu viel wird. Er spürt immer häufiger ein schmerzhaftes Stechen und Ziehen in der Schulter. Seine Handgelenke schmerzen, und er fragt sich, ob dies Anzeichen einer schweren Erkrankung sind. Seine Motorik verlangsamt sich, er kann die Hemden nicht mehr richtig zuknöpfen und die Schnürsenkel nicht binden. Wenn es schnell gehen muss, hilft ihm seine Frau. Und dann zittert er seit einigen Wochen leicht mit der linken Hand, was aber verschwindet, sobald er die Hand bewegt. Insgesamt ist er niedergeschlagen, und grübelt häufig, wie es weitergehen soll, denn alles wird doch deutlich schlechter. Seine Frau findet dies überhaupt nicht und drängt ihn, doch zu einem Arzt zu gehen.

Der konsultierte Neurologe stellt bei der körperlichen Untersuchung eine eingeschränkte Motorik fest. Der Gang ist verlangsamt, die Haltung gebunden, die Mitbewegung der Arme beim Laufen eingeschränkt. Eine Starthemmung beim Beginn des Gehens ist deutlich. Siegfried hat einen leichten Ruhetremor. Die Mimik ist eingeschränkt und starr. Eine Adiadochokinese ist nicht vorhanden, aber eine allgemeine Bewegungsverlangsamung. Auffallend ist eine Mikrographie, die im Vergleich mit früheren Schriftproben deutlich wird.

Aufgrund dieser Symptomatik wird die Diagnose eines beginnenden Parkinson-Syndroms gestellt, in die sich die depressiven Komponenten der Symptomatik nahtlos einfügen.

Zur Orientierung

Die Funktionen dieses subkortikalen Kerngebietes sind vielfältig und reichen über eine ausschließliche Steuerung der Motorik hinaus. So ist es an den sensomotorischen Aspekten der Programmerstellung, an der motivationsabhängigen Planung der Bewegung, an der Programmselektion und an der Bereitstellung des motorischen Gedächtnisses beteiligt. Dysfunktionen der Basalganglien äußern sich in entsprechenden Symptomen, besonders in Störungen der Willkürmotorik und der Haltung.

4.7.1 Neuroanatomische Substrate

Kerngebiete

Die Basalganglien liegen bilateral in der Tiefe des Großhirns (➔ Abb. 4.50). Der **Nucleus caudatus** und das **Putamen** sind morphologisch getrennt, bilden funktionell aber ein einheitliches Zellsystem, das **Striatum**. Medial schließt sich der **Globus**

pallidus an, der sich in ein inneres (Pars interna) und ein äußeres (Pars externa) Segment teilt. Weiter zählen die **Substantia nigra** und der **Nucleus subthalamicus** zu den Basalganglien. Die Substantia nigra besteht aus 2 unterschiedlichen Kernen: der Pars reticularis und der Pars compacta.

Spezifische Projektionswege

Die Basalganglien haben getrennte Ein- und Ausgangssysteme. Alle Eingänge projizieren in das Striatum, alle Ausgänge verlassen den Kernkomplex über den Globus pallidus, Pars interna, und die Substantia nigra, Pars reticularis.

Eingangssysteme Das Striatum erhält 3 Eingänge (➤ Abb. 4.50a):

- vom zerebralen Kortex (1),
- von der Substantia nigra, Pars compacta (2),
- von den intralaminären Thalamuskernen (3).

Das kortikostriatale System kommt weiträumig von den motorischen und sensorischen Kortizes. Die Projektion ist topographisch organisiert, das Striatum kann in ein sensomotorisches, ein assoziatives und ein limbisches Gebiet unterteilt werden. Die Neurone des Eingangssystems aus der Substantia nigra, Pars compacta, benutzen als Transmitter Dopamin. Die funktionelle Einordnung des 3. Eingangssystems ist noch unklar.

Ausgangssysteme Das Basalgangliensystem hat 2 Ausgänge (➤ Abb. 4.50c):

- die Neurone der Substantia nigra, Pars reticularis (1),
- die Neurone des Globus pallidus, Pars interna (2).

Beide Ausgangskerne projizieren in die ventroanterioren und ventrolateralen Thalamuskerne.

Projektionsschleifen Von den thalamischen Schaltkernen aus erreicht die Projektion den zerebralen Kortex, sodass sich eine große Schleife bildet (Kortex, Basalganglien, Thalamus, Kortex). Dem großen kortikalen Ursprungsgebiet der ➤ Abb. 4.50a steht mit den präfrontalen und prämotorischen Kortizes ein relativ begrenztes Zielgebiet gegenüber. Innerhalb dieser globalen Verschaltung werden 4 anatomisch beschreibbare Funktionsschleifen unterschieden:

- eine **skelettomotorische Schleife** zum prämotorischen und supplementär-motorischen Kortex,
- eine **okulomotorische Schleife** zu den frontalen und supplementär-motorischen Augenfeldern,
- eine **limbische Schleife** zum Gyrus cingularis anterior und zum medialen orbitofrontalen Kortex sowie

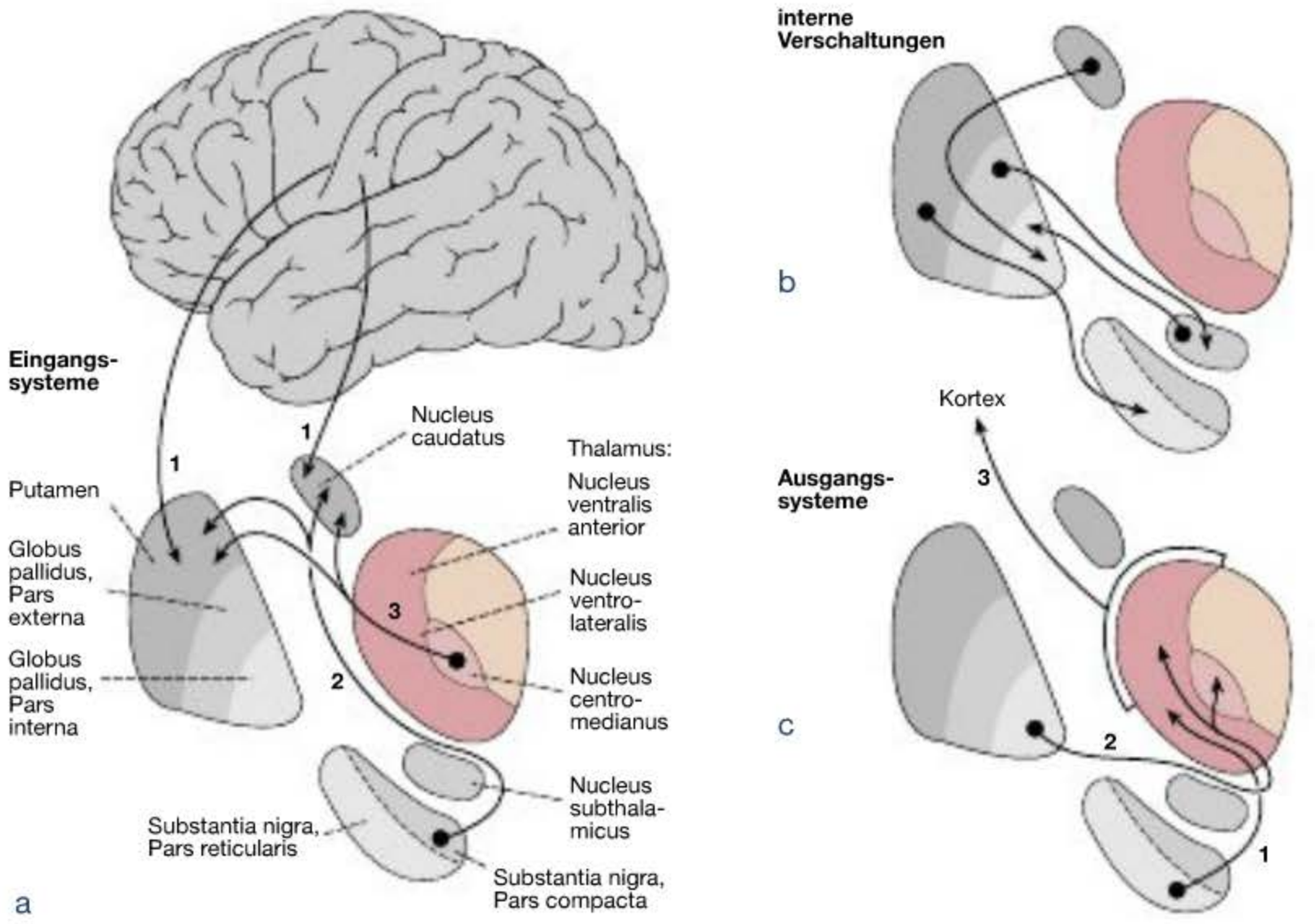


Abb. 4.50 Basalganglien mit grundlegenden Verschaltungen.
a Eingangsstation in die Basalganglien ist das Striatum (dunkelgrau, bestehend aus Putamen und Nucleus caudatus), das seine Afferenzen aus weiten Gebieten des zerebralen Kortex (1), der Substantia nigra, Pars compacta (2), und den intralaminären Thalamuskernen (3) erhält.
b Die internen Verschaltungen bestehen aus topographisch organisierten Verbindungen zwischen allen Kernen.
c Die Ausgangsstationen der Basalganglien (hellgrau) sind die Substantia nigra, Pars reticularis (1), und der Globus pallidus, Pars interna (2). Hauptsächliches Zielgebiet der efferenten Projektion sind die ventroanterioren und -lateralen Thalamuskerne sowie der Colliculus superior. Von den Thalamuskernen aus erreicht die Projektion umschriebene kortikale Gebiete (3). Zu den verschiedenen kortikalen Gebieten s. ➤ Abb. 4.25 [4.12].

- eine **präfrontale Schleife** zum dorsolateralen präfrontalen und lateralen orbitofrontalen Kortex. Über dieses 4. System sind die Basalganglien an kognitiven Funktionen beteiligt.

In den genannten Schleifen sind spezifische Verschaltungen zur Organisation der entsprechenden Funktionen aufgebaut.

Der Globus pallidus, Pars interna, projiziert zusätzlich in den Nucleus centromedianus des Thalamus; die Substantia nigra, Pars reticularis, zusätzlich in den Colliculus superior (dieser Weg ist für die Steuerung der Augenmotorik wichtig).

In der Projektion auf die thalamischen Kerne bestehen zwischen den Basalganglien und dem Kleinhirn wichtige Unterschiede, da beide Strukturen nicht im gleichen Gebiet des Thalamus enden. Weiter erreicht die Projektion des Zerebellums (über den Thalamus) den primären motorischen Kortex (Area 4), während die Projektion der Basalganglien (über den Thalamus) vorwiegend die präfrontalen und prämotorischen Kortizes erreicht (Areae 6, 8).

Verschaltung der Kerne untereinander Das Striatum ist mit den Ausgangskernen über einen direkten und einen indirekten Weg verschaltet (➤ Abb. 4.51). Der **direkte Weg** ist die monosynaptische Projektion auf die Neurone des Globus pallidus, Pars interna, und der Substantia nigra, Pars reticularis. Der **indirekte Weg** verläuft über den Globus pallidus, Pars externa. Von dort projizieren die Neurone in den Nucleus subthalamicus, der seinerseits die beiden Ausgangskerne erreicht. Ergänzt wird diese Verschaltung der Kerne durch eine **interne Schleife** aus dem Striatum auf die Substantia nigra, Pars compacta, die ihrerseits wieder in das Striatum zurückprojiziert.

4.7.2 Transmittersysteme der Basalganglien

Die meisten neuronalen Systeme der Basalganglien sind dadurch gekennzeichnet, dass in den präsynaptischen Terminalen der Neuronen mehrere Transmitter lokalisiert sind. In der Regel handelt es sich dabei einmal um **primäre, klassische Transmitter,** meist eine Aminosäure, zum anderen um einen oder mehrere **Kotransmitter,** meist Neuropeptide. Die Transmitter ergänzen sich in ihrer Wirkung. Die verschiedenen Projektionswege der Basalganglien besitzen spezifische Transmitterkombinationen, was entscheidend für ihre Funktion ist (➤ Abb. 4.51).

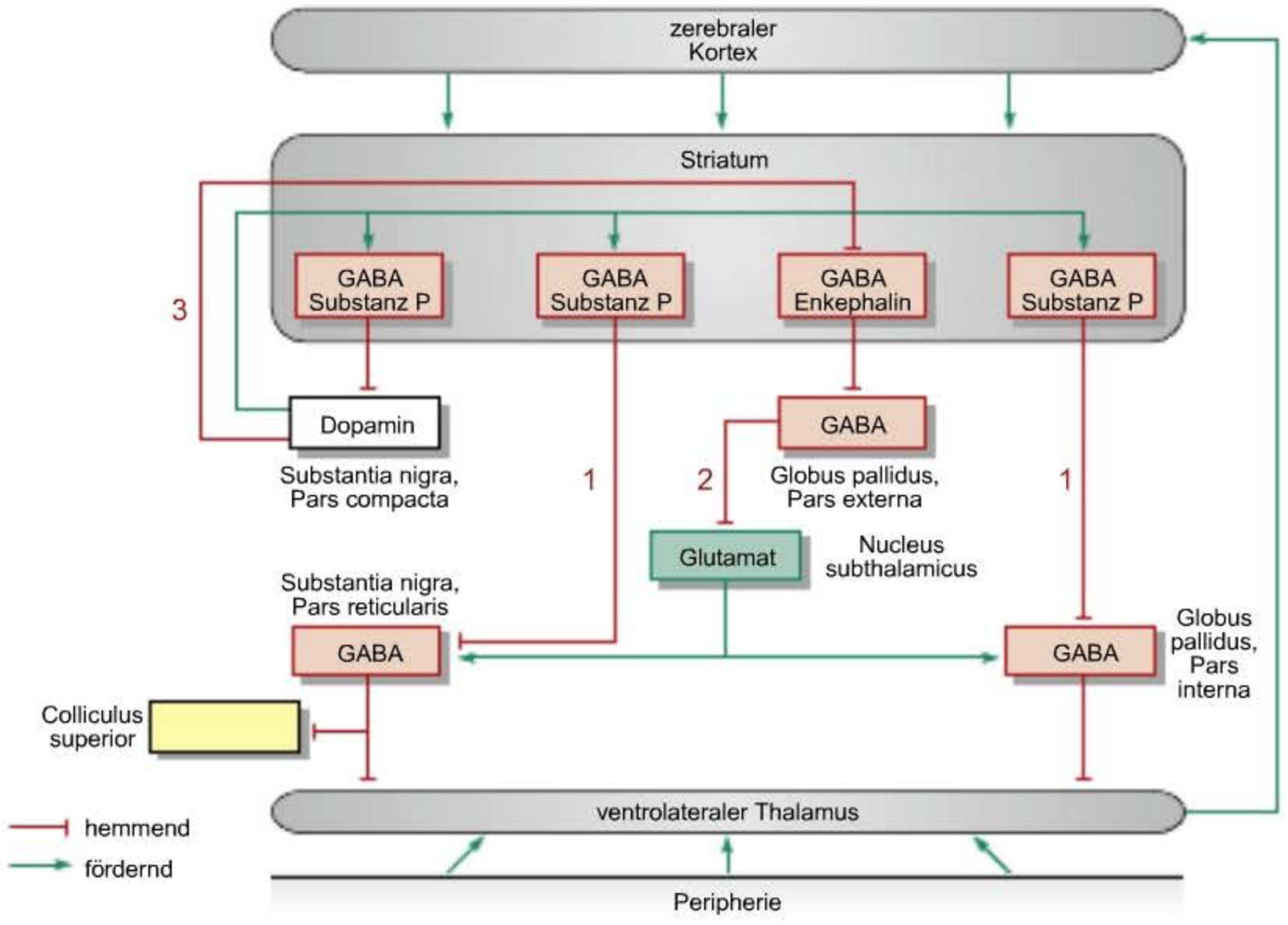


Abb. 4.51 Projektionswege des Striatums. Die „direkten" und „indirekten" Projektionswege des Striatums auf die Ausgangskerne der Basalganglien unterscheiden sich durch die Transmittersysteme. Die Neurone des direkten Wegs (1) benutzen GABA als primären Transmitter und Substanz P als Kotransmitter, die Neurone des indirekten Wegs (2) die primären Transmitter GABA und Glutamat. Die striatalen Projektionsneurone des indirekten Wegs haben Enkephalin als Kotransmitter. Der Transmitter der Neurone der internen Schleife (3) von der Substantia nigra, Pars compacta, zu den Neuronen des Striatums ist Dopamin. Dieses aktiviert diejenigen striatalen Neurone, die Substanz P als Kotransmitter besitzen, und hemmt die striatalen Neurone mit Enkephalin als Kotransmitter. Die Neurone des Striatums werden von weiten Gebieten des Kortex aktiviert. Die Ausgangskerne der Basalganglien hemmen die thalamischen Zielzellen und die Zellen des Colliculus superior. Die thalamischen Neurone werden aus der Peripherie erregt und selektieren über ihre erregende Projektion kortikale Neurone; rot = hemmende Verbindungen, grün = erregende Verbindungen [4.26].

Primäre Transmittersysteme

MERKE

Die wichtigen primären Transmitter sind die Aminosäuren Glutamat (exzitatorisch) und GABA (inhibitorisch) sowie Dopamin (abhängig vom postsynaptischen Neuron entweder exzitatorisch oder inhibitorisch).

Glutamat Glutamat ist der Transmitter des kortikostriatalen Systems sowie der Projektion vom Nucleus subthalamicus auf die beiden Ausgangskerne.

GABA In den Verschaltungen innerhalb der Basalganglien ist GABA der dominierende primäre Transmitter. GABA ist der Transmitter der Projektionsneurone des Striatums und des Pallidums (die Interneurone des Striatums, die etwa 5% der Neurone dieses Kerngebietes umfassen, benutzen Acetylcholin als Transmitter) sowie der Neurone des Globus pallidus, Pars externa, und der Projektionsneurone der beiden Ausgangskerne.

Dopamin Dopamin ist der Transmitter in der Verschaltung von der Substantia nigra, Pars compacta, zum Striatum. Die dopaminergen Neurone kontrollieren die kortikostriatale Übertragung. Sie erregen die striatalen Projektionsneurone zu den Ausgangskernen (direkter Weg) und hemmen die striatalen Projektionsneurone zum Globus pallidus, Pars externa (indirekter Weg).

Kotransmitter: Untergruppen der Projektionssysteme

Die Kotransmitter sind in den meisten Fällen **Neuropeptide**. Sie teilen die Projektionswege der Basalganglien in funktionelle Untersysteme auf. Bei Erkrankungen der Basalganglien sind diese Untersysteme unterschiedlich betroffen. Bisher wurden über 10 Kotransmitter beschrieben, als wichtigste Systeme sollen die Enkephaline und Substanz P erläutert werden.

Enkephalin ist der Kotransmitter der striatalen Projektionsneurone zum Globus pallidus, Pars externa; **Substanz P** der Kotransmitter der striatalen Neurone zum Globus pallidus, Pars interna, und zu den beiden Kernen der Substantia nigra. In den GABAergen Neuronen des Globus pallidus, Pars externa, und in den glutamatergen Neuronen des Nucleus subthalamicus wurde bisher kein Kotransmitter nachgewiesen. Die GABAerge Projektion von den Ausgangskernen zum Thalamus enthält Substanz P und **Dynorphin** (ein dem Enkephalin verwandtes Opiat) als Kotransmitter.

055 Text: Funktion der Kotransmitter

MERKE

Kotransmitter steuern die Verstärkung der synaptischen Übertragung.

4.7.3 Steuerung des Thalamus durch Disinhibition

Im motorischen Ruhezustand haben die Ausgangskerne der Basalganglien (Substantia nigra, Pars reticularis, und Globus pallidus, Pars interna) eine hohe Aktivität (etwa 100 Aktionspotenziale/s) und wirken über den Transmitter GABA auf die Zielzellen im Thalamus (und in den anderen Kernen, z. B. Colliculus superior) stark inhibitorisch **(tonische Inhibition)**. Diese Aktivität der Ausgangskerne kann von den Projektionszellen des Striatums direkt gehemmt oder indirekt gefördert werden (➔ Abb. 4.51).

Direkter Projektionsweg Auf dem direkten Weg (vom Striatum zu den Ausgangskernen; GABAerge Neurone mit Substanz P als Kotransmitter) werden die Neurone der Ausgangskerne gehemmt (➔ Abb. 4.52a). Die Aktivität der Ausgangskerne nimmt damit ab, die thalamischen Zielzellen werden nicht mehr so stark gehemmt wie im Ruhezustand, und ihre Entladungsrate nimmt zu (Disinhibition; ➔ Abb. 4.52b).

MERKE

Disinhibition ist die Erhöhung der Entladungsrate eines Neurons durch den Wegfall (oder genauer die Hemmung) einer tonischen Hemmung (s. a. ➔ Kap. 2.5).

Indirekter Projektionsweg Der indirekte Weg (vom Striatum zu den Ausgangskernen) verläuft zunächst zum Globus pallidus, Pars externa (GABAerge Neurone mit Enkephalin als Kotransmitter). Deren GABAerge Projektionsneurone haben in Ruhe eine hohe Entladungsfrequenz und werden nun in ihrer Aktivität gehemmt. Sie projizieren auf glutamaterge, exzitatorische Zellen des Nucleus subthalamicus, die sie damit jetzt weniger stark hemmen als im Ruhezustand. Diese Aktivitätssteigerung der Zellen des Nucleus subthalamicus wird auf die Ausgangskerne übertragen, die ihre tonische Inhibition der Thalamuszellen noch verstärken.

MERKE

Die Aktivität der Ausgangskerne der Basalganglien hängt vom Verhältnis der direkten Hemmung zur indirekten Erregung ab.

Kontrolle der Ausgangskerne Es ist noch wenig darüber bekannt, wie die direkten und indirekten Projektionssysteme in der Kontrolle der Ausgangskerne interagieren, insbesondere ob sie auf gemeinsame Neurone in den jeweiligen Kernen konvergieren oder getrennte Neuronenpopulationen kontrollieren. Weiter muss berücksichtigt werden, dass die kortikale Signalsequenz über ein gesondertes Traktsystem direkten Zugriff auf den Nucleus subthalamicus hat und damit die Übertragung im indirekten Weg einstellen kann.

Modulation durch Dopamin Das dopaminerge System der Substantia nigra, Pars compacta,

- fördert die GABA/Substanz-P-Neurone und
- hemmt die GABA/Enkephalin-Neurone (➔ Abb. 4.51).

Damit steht hier ein zusätzlicher Mechanismus zur Verfügung, der das Übertragungsverhältnis im direkten und indirekten Projektionsweg einstellt.

Insgesamt hat die Aktivierung der striatalen Zellen deutliche Effekte auf das Entladungsverhalten der **thalamischen Zielzellen** (➔ Abb. 4.52). Diese werden disinhibiert, sodass die Kont-

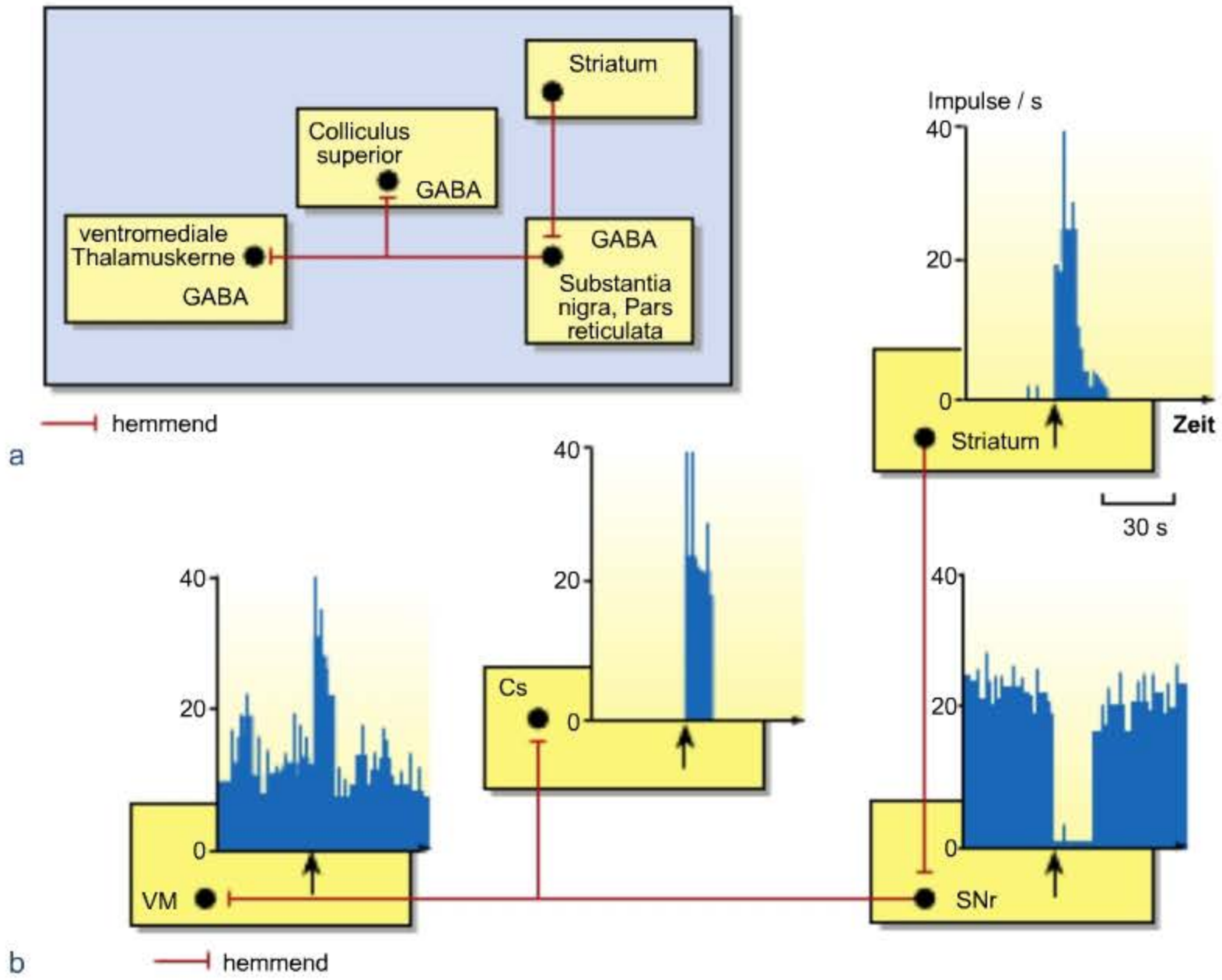


Abb. 4.52 Disinhibition des Thalamus. Die Aktivierung der striatalen Neurone disinhibiert die Zellen im Thalamus und im Colliculus superior [4.27].
a Diagramm des direkten Projektionswegs vom Striatum über die Substantia nigra, Pars reticularis (SNr), zu den ventromedialen Thalamuskernen (VM) und zum Colliculus superior (Cs). Zwei GABAerge inhibitorische Neurone (rot) sind hintereinandergeschaltet.
b Die Pfeile zeigen den Beginn einer Glutamatinjektion im Striatum an. Sie aktiviert die striatalen Neurone (Ableitung rechts oben). Diese Aktivierung hemmt die SNr-Neurone (Ableitung rechts unten), die vorher mit hoher Frequenz tonisch aktiv sind. Dadurch werden die Zielneurone im VM und Cs (linke Ableitungen) disinhibiert und entladen mit einer mächtigen Salve. Histogramme: Aktionspotenziale/s.

rolle der thalamischen Zellen von anderen afferenten Systemen übernommen werden kann.

MERKE

Die Funktion der Basalganglien liegt also weniger darin, eigene Information auf den Kortex zu übertragen, als vielmehr, die Übertragungscharakteristik der thalamischen Schaltkerne zu steuern.

4.7.4 Pathophysiologie der Basalganglien

Bei Erkrankungen der Basalganglien sind motorische, kognitive und emotionale Funktionen gestört. Im Vordergrund des klinischen Bildes stehen die Bewegungsstörungen, die für die Erforschung der Physiologie und Pathophysiologie der Basalganglien paradigmatisch wichtig sind. Drei Gruppen von Bewegungsstörungen können unterschieden werden:

- hyperkinetische Bewegungsstörungen,
- hypokinetische Bewegungsstörungen,
- Dystonien.

Die Kenntnisse, die in den letzten Jahren zur detaillierten Verschaltung der verschiedenen Basalganglienstrukturen, zur Existenz und Lokalisation von Kotransmittersystemen gewonnen wurden, haben zur Entwicklung der nachfolgenden pathophysiologischen Modelle geführt. Diese Modelle konzentrieren sich auf die Erklärung der gestörten Motorik. Dabei berücksichtigen sie *nicht* die kognitiven, mentalen und emotionalen Störungen, die zusätzlich bei vielen Erkrankungen der Basalganglien auftreten.

Hyperkinetische Bewegungsstörungen

Nucleus subthalamicus

Die abnormen Bewegungen der hyperkinetischen Störungen entstehen durch eine direkte oder indirekte Beeinträchtigung der Funktion des Nucleus subthalamicus.

Ballismus Das klassische Beispiel dafür ist der Ballismus. Diese konzeptionell wichtige, wenn auch seltene Erkrankung

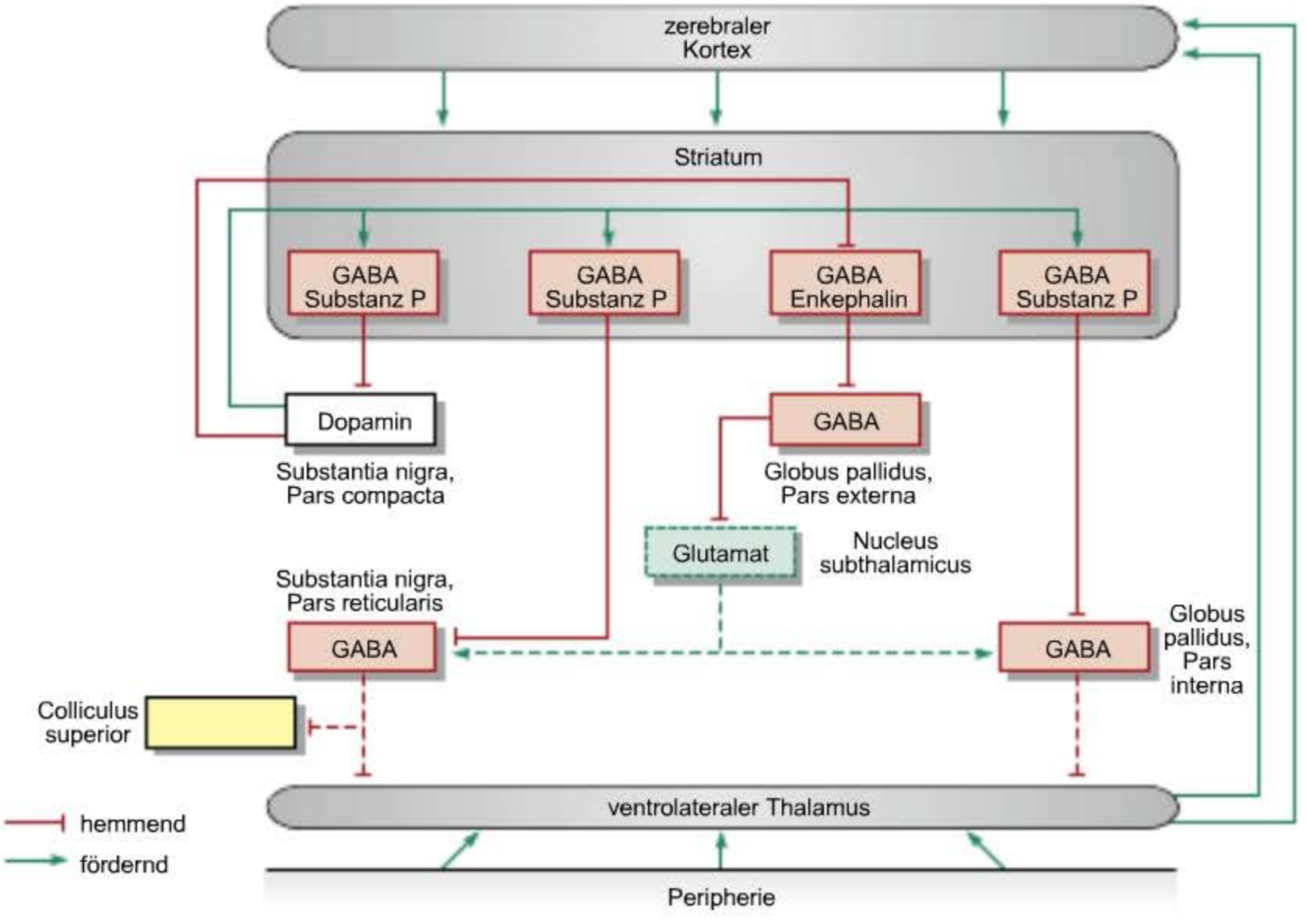


Abb. 4.53 Dysfunktion der Basalganglien beim Hemiballismus (pathophysiologisches Modell). Die Degeneration des Nucleus subthalamicus ist durch eine schwächere Färbung des Kerns (vgl. ➤ Abb. 4.51) und durch eine unterbrochene Einrahmung angezeigt. Die fortschreitende Degeneration führt zu einer abnehmenden Aktivierung der Ausgangskerne (unterbrochene grüne Verbindung). Damit wird die auf den Thalamus einwirkende tonische Hemmung reduziert (unterbrochene rote Verbindungen). Diese Disinhibition resultiert in einer gesteigerten Aktivierung des Kortex (Verdoppelung der grünen Verbindung) [4.26].

geht auf eine pathologisch-anatomisch gesicherte Zerstörung des Nucleus subthalamicus zurück. Durch die Läsion des Kerns entfällt die exzitatorische Kontrolle der beiden Ausgangskerne. Deren Aktivitätsabnahme disinhibiert den Thalamus und den Colliculus superior (➤ Abb. 4.53).

Chorea Auch bei den choreatischen Bewegungsstörungen ist die Steuerungsfunktion des Nucleus subthalamicus gestört. Diese Störung entsteht aber indirekt durch eine verstärkte Inhibition seiner Neurone. Sie geht auf eine Degeneration der striatalen Projektionsneurone zurück. So degenerieren bei der **Chorea Huntington** im frühen Stadium der Erkrankung selektiv die GABA-/enkephalinhaltigen Projektionsneurone (➤ Abb. 4.52). Dies hemmt über den Globus pallidus, Pars externa, auch den Nucleus subthalamicus. Dieser reduziert daraufhin die tonische Aktivierung der Neurone der Ausgangskerne und disinhibiert den Thalamus (➤ Abb. 4.54).

MERKE

Beim Ballismus ist der Nucleus subthalamicus zerstört, bei der Chorea ist er funktionell gehemmt.

Disinhibition des Thalamus

Bewegungssymptomatik Den hyperkinetischen Krankheitsbildern ist eine Disinhibition des Thalamus gemeinsam, womit die Kontrolle der Übertragung in den thalamokortikalen Wegen entfällt. Die Folge davon ist ein verstärkter und ungeordneter Zustrom neuronaler Information zum Kortex mit unerwünschter Aktivierung und falscher Selektion von vollständigen und/oder unvollständigen Bewegungsprogrammen. Diese schießen unkoordiniert in den normalen Bewegungsfluss ein und führen zur charakteristischen überschießenden Bewegungssymptomatik dieser Krankheit.

Augensakkaden Die parallele Disinhibition des Colliculus superior führt zu entsprechenden Störungen in der Organisation der Augensakkaden.

Klinik Hyperkinetische Bewegungsstörungen

Charakteristika Charakteristisch für die hyperkinetischen Bewegungsstörungen ist ein Bewegungsüberschuss mit unkontrollierbaren und relativ schnellen Bewegungen. Diese schießen in den normalen Bewegungsfluss ein und stellen Fragmente unerwünschter motorischer Programme dar.

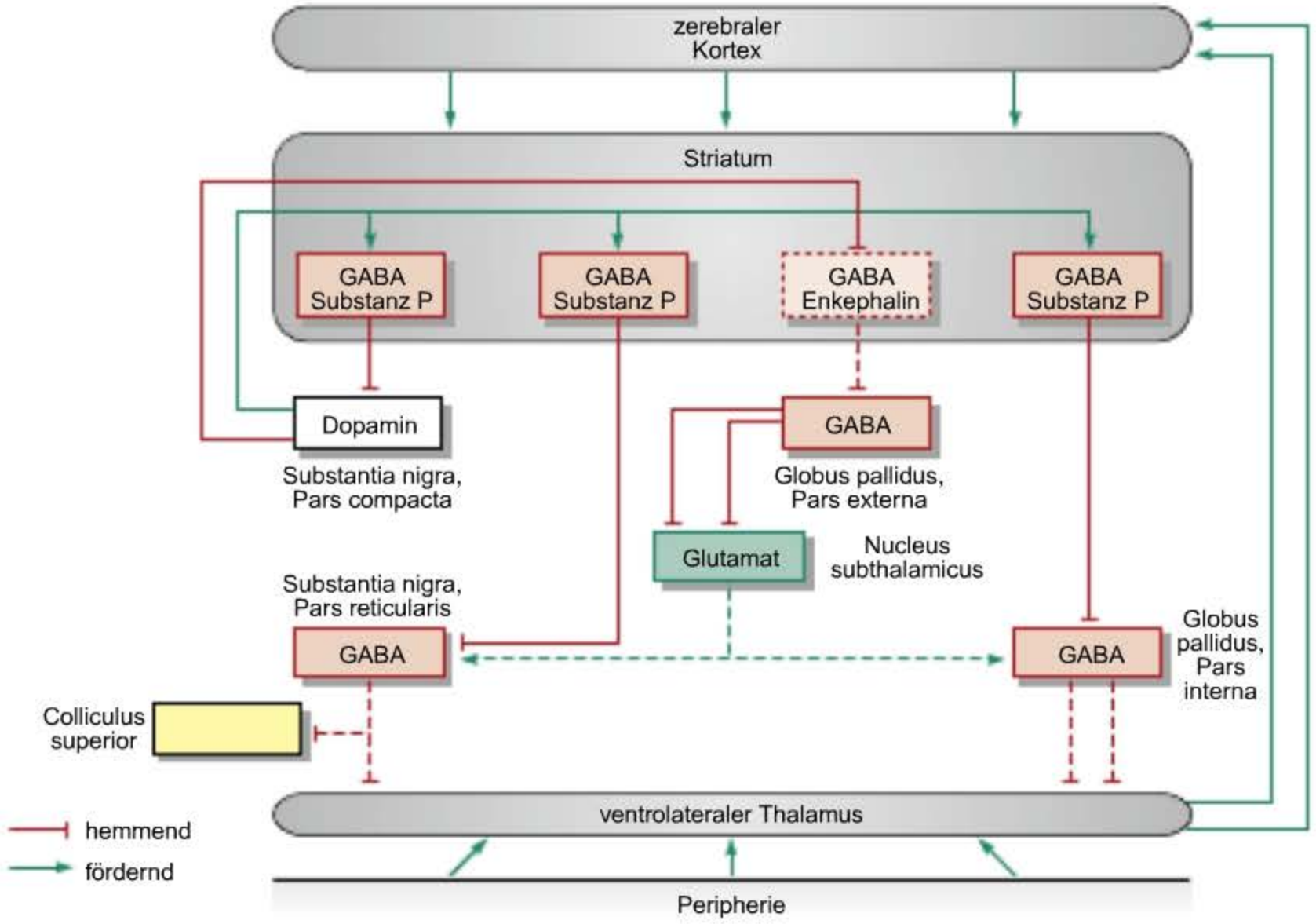


Abb. 4.54 Dysfunktion der Basalganglien bei der Chorea Huntington (pathophysiologisches Modell). Die Degeneration der GABA-/enkephalinhaltigen Neurone ist durch eine schwächere Färbung der Neuronengruppe (vgl. ➢ Abb. 4.51) und durch eine unterbrochene Einrahmung angezeigt. Die fortschreitende Degeneration führt dazu, dass die Neurone des Globus pallidus, Pars externa, weniger stark gehemmt werden (unterbrochene rote Verbindung), wodurch diese Neurone disinhibiert werden. Da sie eine hohe Spontanaktivität haben, üben sie jetzt eine starke Hemmung auf die Neurone des Nucleus subthalamicus aus (Verdoppelung der roten Verbindung). Die verstärkte Hemmung äußert sich in einer geringeren Aktivierung der Ausgangskerne (unterbrochene grüne Verbindung) und damit in einer Disinhibition des Thalamus (unterbrochene rote Verbindungen). Gekoppelt mit dieser Disinhibition ist die verstärkte Aktivierung des Kortex (Verdoppelung der grünen Verbindung) [4.26].

Chorea Die Chorea ist die häufigste dieser Bewegungsstörungen. Bei ihr treten schnelle Bewegungen von Rumpf, Kopf, Gesichtsmuskulatur und Extremitäten auf, die häufig von athetotischen (unwillkürlichen langsamen, schraubenden) Bewegungsformen der Extremitäten begleitet sind.

Ballismus Der Ballismus ist durch heftige und schleudernde Bewegungen der Extremitäten gekennzeichnet.

Hypokinetische Bewegungsstörungen

Überaktivität der Ausgangskerne

Die hypokinetischen Bewegungsstörungen lassen sich auf eine Überaktivität der Ausgangskerne der Basalganglien zurückführen. Die Folge davon ist, dass die Übertragung entsprechender Projektionswege im Thalamus verstärkt gehemmt wird. Das charakteristische Krankheitsbild dieser Gruppe ist der Morbus Parkinson.

056 Erforschung des Morbus Parkinson

MERKE

Hypokinetische Bewegungsstörungen gehen auf eine Überaktivität der Ausgangskerne der Basalganglien zurück.

Degeneration der dopaminergen Projektionsneurone

Die Degeneration der dopaminergen Projektionsneurone verändert die Aktivierung der beiden striatalen Projektionssysteme (➢ Abb. 4.55):

- Sie disinhibiert die GABA-/enkephalinhaltigen Neurone. Dadurch verstärkt sich die Hemmung auf den Globus pallidus, Pars externa, was zur Disinhibition des Nucleus subthalamicus führt. Die sich dadurch ergebende Aktivierung der beiden Ausgangskerne verstärkt die Hemmung auf den Thalamus. Parallel nimmt die Übertragung in den direkten Projektionssystemen ab.
- Die Degeneration der Neurone in der Substantia nigra, Pars compacta, reduziert die Aktivierung der striatalen GABA-/Substanz-P-haltigen Systeme. Die Ausgangskerne werden disinhibiert und die Hemmung auf den Thalamus verstärkt.

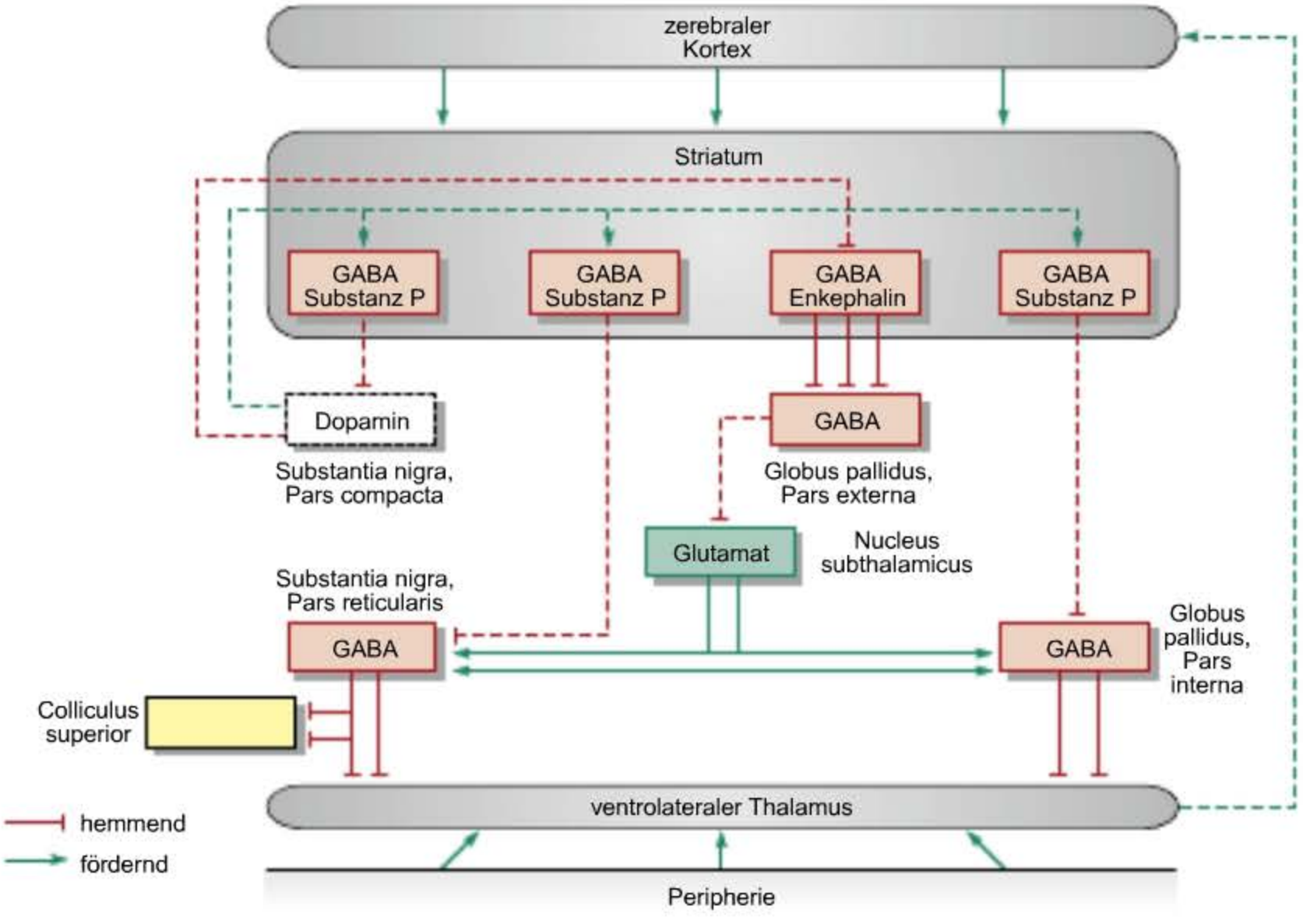


Abb. 4.55 Dysfunktion der Basalganglien beim Morbus Parkinson (pathophysiologisches Modell). Die Degeneration der dopaminhaltigen Neurone der Substantia nigra, Pars compacta, ist durch eine unterbrochene Einrahmung dieses Kerns angezeigt (vgl. ➤ Abb. 4.51). Die fortschreitende Degeneration führt dazu, dass die striatalen GABA-/enkephalinhaltigen Neurone weniger stark gehemmt werden (unterbrochene rote Verbindung) und die striatalen GABA-/Substanz-P-haltigen Neurone weniger stark gefördert werden (unterbrochene grüne Verbindung). Beide Effekte ergänzen sich und resultieren in einer verstärkten Aktivierung der Ausgangskerne. Im direkten Weg reduziert die fehlende Förderung durch die striatalen Substanz-P-Neurone die Hemmung auf die Ausgangskerne (unterbrochene rote Verbindung). Dadurch erhöht sich deren Aktivität, und die Hemmung auf die thalamischen Zielzellen wird stärker (Verdoppelung der roten Verbindung). Im indirekten Projektionsweg führt die fehlende Hemmung der striatalen GABA/enkephalinhaltigen Neurone zu einer massiven Hemmung der Neurone des Globus pallidus, Pars interna (Verdreifachung der roten Verbindung). Dadurch nimmt die Hemmung der Nucleus-subthalamicus-Neurone ab, was die Aktivierung der Ausgangsneurone verstärkt (Verdoppelung der grünen Verbindung). Dies wiederum erhöht die Hemmung der thalamischen Zielneurone (Verdoppelung der roten Verbindung). Im Ergebnis wird durch beide Mechanismen die thalamische Aktivität gehemmt, wodurch die Aktivierung der kortikalen Neurone reduziert wird (unterbrochene grüne Verbindung) [4.26].

Dadurch entsteht eine tonische Inhibition der thalamischen Schaltkerne, wodurch die Übertragung auf die kortikalen Projektionsgebiete vermindert und zeitlich verzögert wird. Man muss annehmen, dass dadurch die Bewegungsprogramme nicht mehr in ihrer optimalen zeitlichen Sequenz ablaufen, was zur **Akinesie** und **Bradykinesie** der am Morbus Parkinson erkrankten Patienten führen könnte.

Klinik Hypokinetische Bewegungsstörungen

Charakteristika Charakteristisch für die hypokinetischen Bewegungsstörungen sind Akinesie (verzögerter Bewegungsbeginn), Bradykinesie (verlangsamte Bewegungsdurchführung), Rigidität (erhöhter Muskeltonus, gesteigerte tonische Dehnungsreflexe) und ein Ruhetremor. Prototyp der hypokinetischen Bewegungsstörungen ist der Morbus Parkinson, bei dem die Rigidität durch das Zahnradphänomen charakterisiert ist (bei passiver Beugung eines Gelenks beobachtet der Arzt einen wächsernen, periodisch nachgebenden Widerstand).

Therapiekonzepte Vor dem Hintergrund dieser pathophysiologischen Abläufe wurde ein Therapiekonzept entwickelt, das den Mangel an endogenem Transmitter durch exogen zugeführten Transmitter auszugleichen versucht:

- Im Fall des Morbus Parkinson wird eine Vorstufe des Transmitters Dopamin appliziert (L-Dopa, Dopamin ist nicht liquorgängig). Die L-Dopa-Applikation bessert die Symptomatik in der Regel deutlich. Es wird angenommen, dass L-Dopa von den noch vorhandenen dopaminergen Neuronen aufgenommen und zu Dopamin umgebaut wird. Allerdings wird die weitere Degeneration der dopaminergen Neurone durch diese Therapie nicht aufgehalten.
- Es wird versucht, Dopamin durch exogen zugeführten Transmitter zu ersetzen. Dies geschieht u. a. durch Implantation von transmitterproduzierenden Zellen in die geschä-

digten Areale. Der therapeutische Erfolg dieser Ansätze ist derzeit noch umstritten.

ZUSAMMENFASSUNG

Die Basalganglien sind ein großes Kerngebiet, das in einer kortikal-thalamisch-kortikalen Schleife die Bewegung programmiert. Vier Untersysteme fassen verschiedene Modalitäten zusammen. In den Basalganglien erfolgt die Verarbeitung in einem direkten und einem indirekten Projektionsweg, die beide auf die Ausgangskerne der Basalganglien projizieren. Die Projektion der Ausgangskerne auf die thalamischen Zielkerne ist inhibitorisch, die thalamischen Neurone werden über den Mechanismus einer Disinhibition gesteuert. In den direkten und indirekten Projektionssystemen der Basalganglien wird die Übertragung an verschiedenen Stellen reguliert. Dabei kommt dem dopaminergen nigrostriatalen System eine entscheidende Rolle zu. Störungen in diesen Projektionssystemen führen zu charakteristischen und schweren Erkrankungen der Motorik, bei denen systemabhängig hyperkinetische oder hypokinetische Krankheitsbilder im Vordergrund stehen.

Fragen

1 Welches sind die wesentlichen Regulationsmechanismen, mit denen die Ausgangsaktivität der Basalganglien gesteuert wird?
2 Disinhibition ist ein allgemeines Regulationsprinzip im ZNS. Was ist der Vorteil dieses Mechanismus gegenüber einer einfachen Aktivierung?
3 Was sind die spezifischen Aktivierungsmechanismen für Kotransmitter?
4 Neben den beschriebenen motorischen Symptomen haben sowohl die Chorea Huntington als auch der Morbus Parkinson eine Reihe typischer, nicht motorischer Symptome. Welches sind diese?

057 IMPP-Fragen

4.8 Zerebellum

M. Illert

Zur Orientierung

Das Kleinhirn koordiniert die einzelnen Bewegungsanteile und optimiert damit Haltung und Bewegung. Störungen in seiner Funktion zerlegen die Motorik in ihre sequenziellen Komponenten (Dekomposition) und verursachen Bewegungsfehler in Richtung, Kraft, Beschleunigung und Amplitude. So ist z. B. die Kokontraktion antagonistischer Muskeln bei der Beibehaltung einer Extremitätenstellung, z. B. dem Zeigen auf ein Ziel, nicht mehr koordiniert. Dies löst unpräzise Korrekturbewegungen (Intentionstremor) aus. Die Dekomposition der gesamten Körperhaltung führt zu Körperschwankungen und Gangstörungen (Ataxie), die Dekomposition der Augenbewegungen zum Nystagmus. In den sensorischen, intellektuellen oder mentalen Leistungen oder im allgemeinen Aufmerksamkeitsniveau werden bei Kleinhirnstörungen im Allgemeinen keine Defizite deutlich. Das grundlegende Arbeitsprinzip des Zerebellums ist der Informationsvergleich der neuronalen Zellpopulation des zerebellaren Kortex und der Kleinhirnkerne. Es ist an der Erstellung der motorischen Bewegungspläne beteiligt, d. h., es vergleicht den motorischen Plan mit dem Signal der spinalen interneuronalen Wege und mit der Aktivierung der Rezeptoren. Das Zerebellum reguliert die deszendierenden motorischen Systeme, die die Haltung des Körpers einstellen und die Zielmotorik der Extremitäten durchführen. Des Weiteren hat es wesentlichen Anteil am motorischen Lernen.

4.8.1 Neuroanatomisches Substrat

Das Kleinhirn unterteilt sich in den Kortex (s. u.) und die weiße Substanz, in der die Kleinhirnkerne liegen. Die Kerne sind bilateral angelegt. Zu den Kleinhirnkernen gehören der Nucleus dentatus, Nucleus emboliformis, Nucleus globosus und Nucleus fastigii. Nucleus emboliformis und Nucleus globosus sind funktionell sehr ähnlich und werden deswegen auch als Nucleus interpositus zusammengefasst.

Mikroarchitektur des zerebellaren Kortex

Der zerebellare Kortex ist von außen nach innen in drei Schichten unterteilt, in denen sich u. a. 5 Typen von Neuronen befinden:

- Stratum moleculare mit Korbzellen, Sternzellen und Parallelfasern,
- Stratum ganglionare mit Purkinje-Zellen,
- Stratum granulosum mit Körnerzellen und Golgi-Zellen.

Korbzellen, Sternzellen Korbzellen sind relativ klein und besonders charakteristisch für das Stratum moleculare. Ihre Axone ziehen in das Stratum ganglionare und enden an Purkinje-Zellen. Sternzellen haben sich sternförmig verzweigende Dendriten. Ihre Axone enden an den Dendriten von Purkinje-Zellen.

Purkinje-Zellen Am imponierendsten sind die Purkinje-Zellen, die in einer absolut regelmäßigen Ordnung aufgereiht sind. Ihr schmaler, ausgedehnter Dendritenbaum liegt wie ein gepresstes Blatt in der Sagittalebene des Körpers, eine Zelle schließt direkt an die andere an (➤ Abb. 4.56a). Nach mediolateral sind in engen Abständen weitere Purkinje-Zell-Scheiben aufgereiht. Purkinje-Zellen sind folgendermaßen verschaltet:

- An ihnen enden die Kletterfasern (s. u.), Axone der Korb- und Sternzellen und Parallelfasern.
- Ihre Axone ziehen durch das Stratum granulosum zu den Kleinhirnkernen.

MERKE

Die Axone der Purkinje-Zellen sind die einzigen efferenten Axone der Kleinhirnrinde.

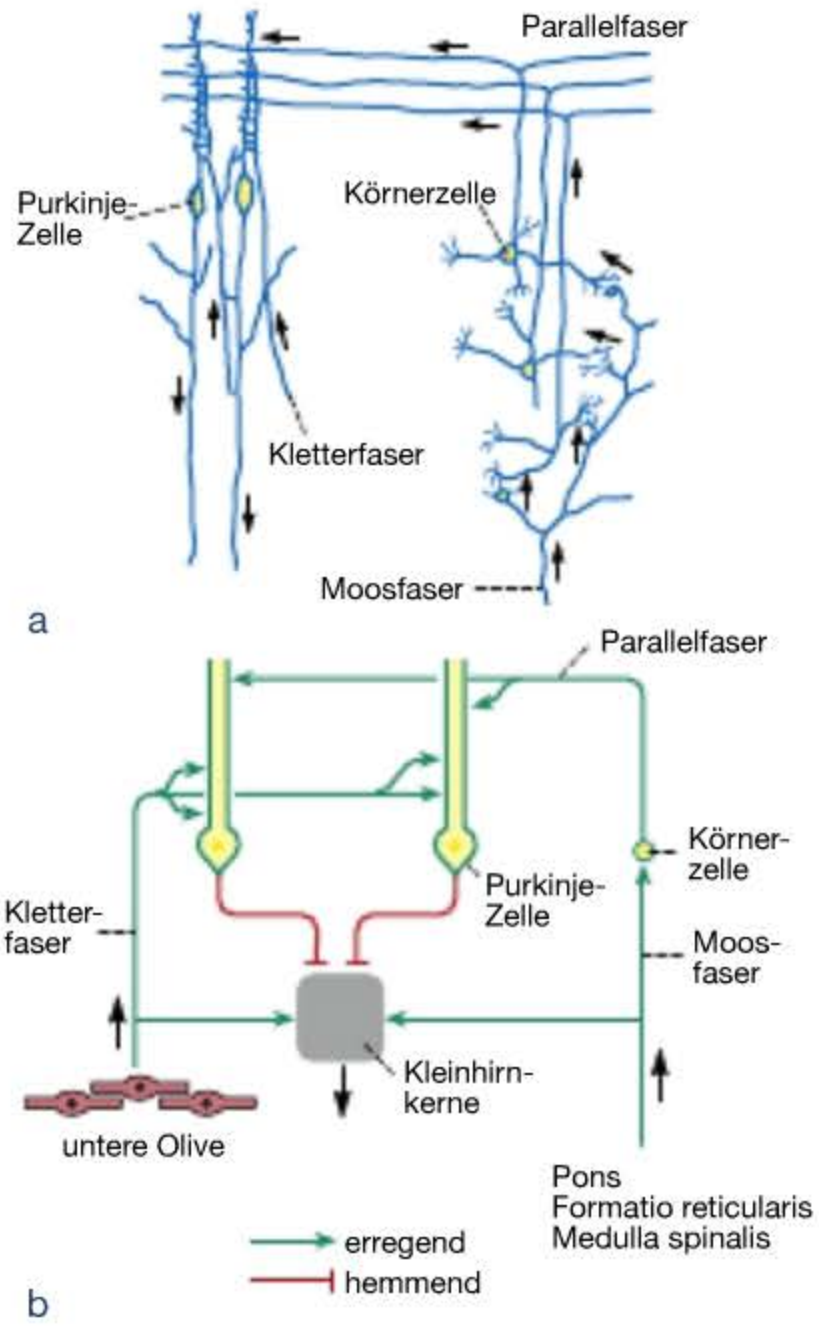


Abb. 4.56 Eingangssysteme des Kleinhirns. Das Moosfaser- und das Kletterfasersystem aktivieren die Kleinhirnkerne und die Purkinje-Zellen.
a Golgi-Darstellung der zerebellaren Afferenzen. Leitungsrichtung der Aktionspotenziale sind durch Pfeile angezeigt.
b Grundsätzliche Verschaltungsmuster der zerebellaren Afferenzen und der Purkinje-Zellen (Schema). Erregende Projektionen sind grün dargestellt, hemmende rot.

Körnerzellen Unterhalb der Purkinje-Zellen bilden die kleinen Körnerzellen eine dicht gepackte Zellschicht. Beim Menschen sind etwa 5×10^{10} Körnerzellen vorhanden. Dies ist die größte homogene Zellpopulation im ZNS. Sie ist folgendermaßen verschaltet:

- Die Moosfasern, die sich in der Körnerzellschicht in viele Kollateralen verzweigen, bilden erregende Synapsen an den Körnerzellen.
- Die Axone der Körnerzellen steigen auf direktem Weg an die Kortexoberfläche auf. Dort teilen sie sich in Kollateralen, die in mediolateraler Richtung durch das Kleinhirn verlaufen. Jede Kollaterale (Länge bis zu 6 mm) ist in ihrem Verlauf streng parallel zu den anderen Kollateralen ausgerichtet (Parallelfasern). Die Parallelfasern durchqueren die Dendritenscheiben vieler Purkinje-Zellen, an denen sie jeweils aktivierende Synapsen bilden (➢ Abb. 4.56 und ➢ Abb. 4.59a).

Golgi-Zellen Sie sind relativ groß und nicht sehr häufig. Ihre Axone sind mit den Dendriten der Körnerzellen verbunden.

Eingangssysteme

Die beiden Eingangssysteme in das Zerebellum,

- das Moosfasersystem und
- das Kletterfasersystem,

aktivieren die nachgeschalteten Zellen. Sie projizieren beide mit Kollateralen in die Kleinhirnkerne (➢ Abb. 4.56).

Moosfasersystem Es stellt das größte Kontingent der zerebellaren Afferenzen. Die Moosfasern gehen von Neuronen in pontinen, retikulären und spinalen Moosfaserkernen aus. Die Somata der Moosfasern werden von weiten Gebieten des ZNS aktiviert, die pontinen Kerne z. B. aus dem zerebralen Kortex, die spinalen Kerne von peripheren Rezeptoren und interneuronalen Systemen. Im Zerebellum bauen die Moosfasern synaptische Verschaltungen mit den Körnerzellen auf, deren Axone als Parallelfasern auf die Purkinje-Zellen projizieren.

Kletterfasersystem Es projiziert aus dem Kern der unteren Olive auf die Purkinje-Zellen. Die Neurone der Kletterfasern werden von afferenten Systemen aus spinalen, retikulären und zerebralen Gebieten aktiviert. Ein Kletterfaseraxon erreicht 7–10 Purkinje-Zellen, an deren Zellsomata es unter Bildung vieler Synapsen in den proximalen Dendritenbereich hinaufklettert.

Aminerge Eingangssysteme vom Hirnstamm Neben den spezifischen Eingängen projiziert ein mehr diffus organisiertes System aus den Raphekernen und dem Locus coeruleus in das Kleinhirn. Die Projektion aus den Raphekernen ist serotoninerg und endet in der Körnerzellschicht und an den peripheren Dendriten der Purkinje-Zellen. Die Projektion aus dem Locus coeruleus ist noradrenerg und endet in allen Schichten des Zerebellums. Beiden Systemen wird eine räumlich weit verteilte modulierende Wirkung auf die Aktivität der Kleinhirnzellen zugeschrieben.

Ausgangssysteme

Über die Kleinhirnkerne und den Nucleus vestibularis lateralis wird das Signal der Purkinje-Zellen in die verschiedenen Gebiete des ZNS übertragen.

Purkinje-Zellen Die Axone der Purkinje-Zellen hemmen die Neurone der Kleinhirnkerne. Der Transmitter ist GABA. Die Verschaltung ist topographisch aufgebaut (➢ Abb. 4.57).

MERKE

Die beiden Eingangssysteme in das Kleinhirn sind erregend. Die efferente Projektion aus dem Kleinhirn ist hemmend.

Funktionelle Kompartimentierung Die einzelnen Kleinhirnkerne haben unterschiedliche und spezifische Projektionsziele und bauen damit im Kleinhirnkortex funktionelle Kompartimente auf. Hierbei handelt es sich um (➢ Abb. 4.58):

- das Vestibulozerebellum,
- das Spinozerebellum,
- das Zerebrozerebellum.

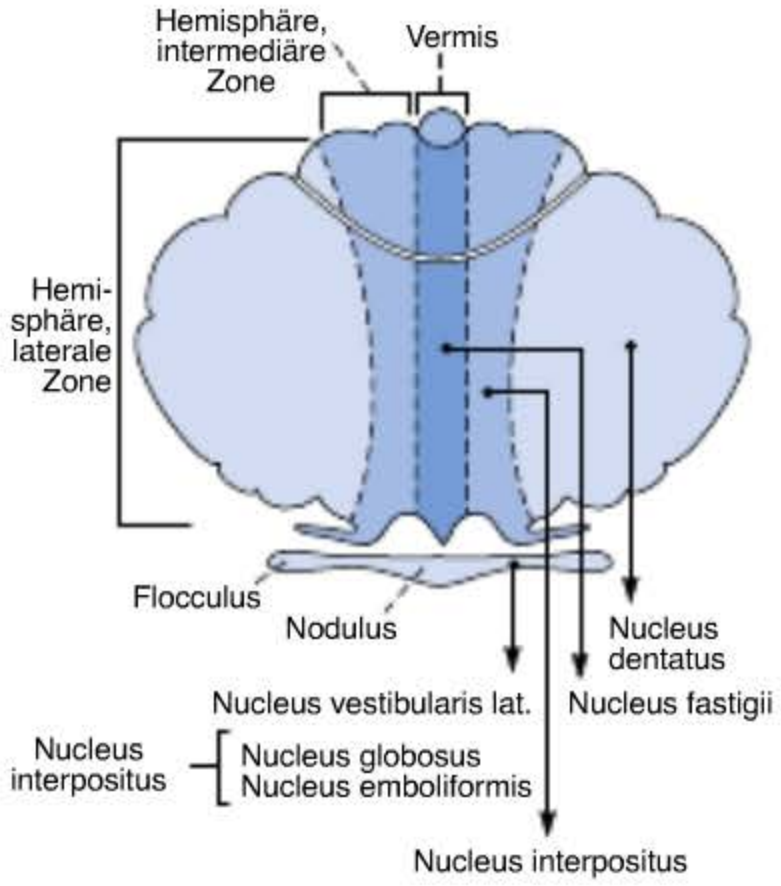


Abb. 4.57 Projektion der Purkinje-Zellen in die Kleinhirnkerne. Das Zerebellum wird durch diese Projektion in verschiedene Gebiete eingeteilt. Linke Hälfte: anatomische Einteilung des Zerebellums in Vermis; Hemisphären, intermediäre Zone; Hemisphären, laterale Zone; Flocculus; Nodulus. Rechte Hälfte: Projektion der Purkinje-Zellen: aus Vermis (und dem medialen Anteil des Lobus flocculonodularis) in den Nucleus fastigii; aus Flocculus und Nodulus in den Nucleus vestibularis lateralis; aus der intermediären Zone der Hemisphären in den Nucleus globosus und Nucleus emboliformis (Nucleus interpositus); aus der lateralen Zone der Hemisphären in den Nucleus dentatus.



Abb. 4.58 Funktionelle Einteilung des Kleinhirns nach den Verschaltungen in Vestibulozerebellum, Spinozerebellum und Zerebrozerebellum. Die efferenten Projektionen aus diesen Gebieten (Pfeile) werden den großen motorischen Systemen und den entsprechenden Funktionsabläufen zugeordnet. Vestibulozerebellum: Projektion zu den Vestibulariskernen, Gleichgewicht und Augenbewegung. Spinozerebellum: Projektion zu den lateralen und medialen deszendierenden Systemen, Durchführung von Bewegungen; Zerebrozerebellum: Projektion zum prämotorischen und primären motorischen Kortex, Planung und Programmierung der Bewegung [4.28].

Die motorischen Funktionen sind den entsprechenden Projektionssystemen zugeordnet (➤ Abb. 4.57). Pathologische Prozesse in den 3 Gebieten führen zu jeweils charakteristischen klinischen Symptomen. Vergleichende Untersuchungen zeigen, dass sich diese 3 Gebiete in der Phylogenese nacheinander entwickelt haben.

MERKE

Das Kleinhirn hat eine strenge funktionelle Kompartimentierung. Die verschiedenen Kompartimente haben unterschiedliche Aufgaben in der Motorik.

4.8.2 Verarbeitung neuronaler Information im Zerebellum

In den o. g. Verschaltungen wird die neuronale Information verarbeitet. Dazu werden die neuronalen Programme, die in den Zellpopulationen des zerebellaren Kortex erarbeitet wurden, mit denen der Kleinhirnkerne verglichen. Eine Information, die über die Moosfaser- und Kletterfaserwege das Zerebellum erreicht, erregt also einerseits die Kleinhirnkerne und wird parallel dazu in den zerebellaren Kortex geleitet. Dort wird sie verarbeitet und als efferentes Signal hemmend auf die bereits erregten Kleinhirnkerne projiziert. Die sich daraus ergebende **Erregungsdifferenz,** in der der Informationsbeitrag des zerebellaren Kortex erhalten ist, wird dann in die entsprechenden Zielgebiete geleitet (➤ Kap. 4.8.1).

MERKE

Die Kleinhirnkerne werden vom Eingangssignal in das Kleinhirn aktiviert und von dem im Kleinhirnkortex erarbeiteten Signal gehemmt. Sie projizieren also ein Differenzsignal auf die Zielsysteme.

Eingangssystem: Aktivierung der Purkinje-Zellen

Moosfasersystem Das Moosfasersystem hält die Aktivität der Purkinje-Zellen aufrecht. Es generiert in ihnen eine hochfrequente tonische Entladung (50–100 Aktionspotenziale/s), die bei Bewegungen moduliert wird.

Kletterfasersystem Das Kletterfasersystem aktiviert die Purkinje-Zellen. Bei jeder Aktivierung löst es in den Purkinje-Zellen ein riesiges EPSP aus, das eine kurze, hochfrequente Salve von mehreren Aktionspotenzialen generiert. Die Salven treten mit niedriger Wiederholungsrate (1/s) auf. Eine Bewegung löst nur 1 oder 2 dieser Salven aus. Wahrscheinlich ist das Kletterfasersystem weniger in die direkte Kontrolle einer gerade ablaufenden Bewegung involviert, sondern stellt das Aktivitätsniveau ein, auf dem die Purkinje-Zellen den Moosfasereingang beantworten.

Interneurone: Hemmung der Purkinje-Zellen

Im Kleinhirnkortex gibt es 3 verschiedene Typen von Interneuronen. Sie werden nach anatomischen Kriterien beschrieben als:

- Sternzellen,
- Korbzellen,
- Golgi-Zellen.

Alle diese Zellen sind inhibitorisch. In den Korb- und Golgi-Zellen ist GABA als Transmitter nachgewiesen.

Stern- und Korbzellen Die Stern- und Korbzellen werden von den Parallelfasern erregt. Beide Zellarten bilden mit den Dendriten der Purkinje-Zellen inhibitorische Synapsen, und zwar die Sternzellen in den somafernen Dendritenbereichen, die Korbzellen in den somanahen (➤ Abb. 4.59a). Die Aktivierung der Interneurone hemmt solche Purkinje-Zellen, die außerhalb des aktivierten Parallelfaserstrahls lokalisiert sind (➤ Abb. 4.59b). Dies erhöht den Kontrast zwischen aktiven Gruppen von Purkinje-Zellen. Sternzellen und Korbzellen schaffen auf diese Weise räumliche Muster auf dem zerebellaren Kortex.

MERKE

Stern- und Korbzellen hemmen Purkinje-Zellen und schaffen dabei räumliche Muster im zerebellaren Kortex.

Golgi-Zellen Sie werden aus dem Moosfaser- und Kletterfasersystem aktiviert (Abb. 4.59a) und hemmen die Körnerzellen. Auf diese Weise schalten sie den Moosfasereingang ab. Als Folge dieser negativen Rückkoppelung werden die Purkinje-Zellen durch den Moosfasereingang nur kurzfristig aktiviert. Die Golgi-Zellen prägen dem zerebellaren Kortex ein zeitliches Muster auf.

MERKE

Die Golgi-Zellen hemmen die Körnerzellen und schaffen dabei ein zeitliches Muster im zerebellaren Kortex.

Die beschriebene neuronale Struktur ist in allen Gebieten des zerebellaren Kortex vorhanden, der aus einer Aneinanderreihung gleichartiger Module aufgebaut ist. In ihnen führt das Kleinhirn gleichartige Verarbeitungsoperationen durch. Entsprechend ihrer Lokalisation in den verschiedenen Kortexgebieten erhalten die Module somatotopisch unterschiedliche afferente Informationen und projizieren in verschiedene Zielgebiete. Demnach entscheidet die globale Verschaltung des Kleinhirns und seiner Areale über die Spezifität und die Differenziertheit seiner Funktion.

4.8.3 Kompartimente des Kleinhirns

Vestibulozerebellum

Aufbau, Projektionen Hauptanteil des Vestibulozerebellums ist der Lobus flocculonodularis (➤ Abb. 4.60a). Er ist der

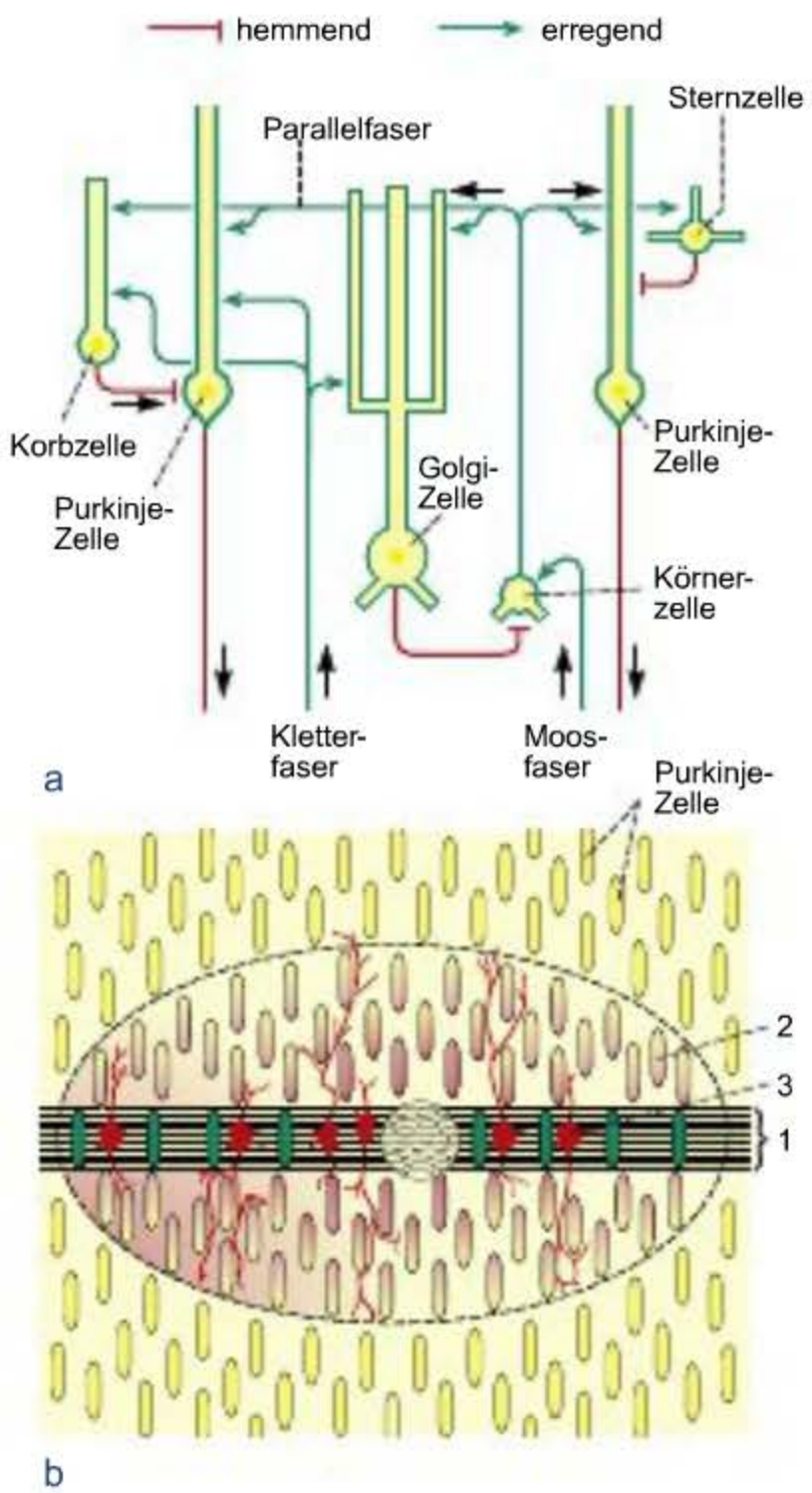


Abb. 4.59 Hemmende Interneurone des Kleinhirnkortex bauen räumliche und zeitliche Kontraste auf.
a Verschaltung der Korb-, Stern- und Golgi-Zellen [4.29].
b Die Korb- und Sternzellen verstärken den räumlichen Kontrast. Blick auf die Oberfläche des Zerebellums. Die parallelen Scheiben stellen die sagittal angeordneten Purkinje-Zellen dar, das symbolisierte Parallelfaserbündel (1) ist im rechten Winkel dazu in der Frontalebene angeordnet. Ein Parallelfaserstrahl erregt die in und an ihm lokalisierten Purkinje-Zellen. Die benachbart liegenden Purkinje-Zellen werden mit abgeschwächter Intensität aktiviert (2), die Korb- und Sternzellen hemmen die geringer erregten Purkinje-Zellen (3) [4.30].

älteste Teil des Zerebellums und wird deswegen auch als **Archizerebellum** bezeichnet. Die wesentlichen Eingänge sind die primären Vestibularisafferenzen aus den Macula- und Cupulaorganen sowie sekundäre Afferenzen aus den Vestibulariskernen. Weiter erhält es visuelle Informationen vom Corpus geniculatum laterale und vom visuellen Kortex der Area 17. Das Vestibulozerebellum projiziert auf die Vestibulariskerne.

Funktion Das Vestibulozerebellum steuert die Verarbeitung in den Kleinhirnkernen und kontrolliert dadurch die Stammmuskulatur, die den Körper im Gleichgewicht hält. Gleichzeitig

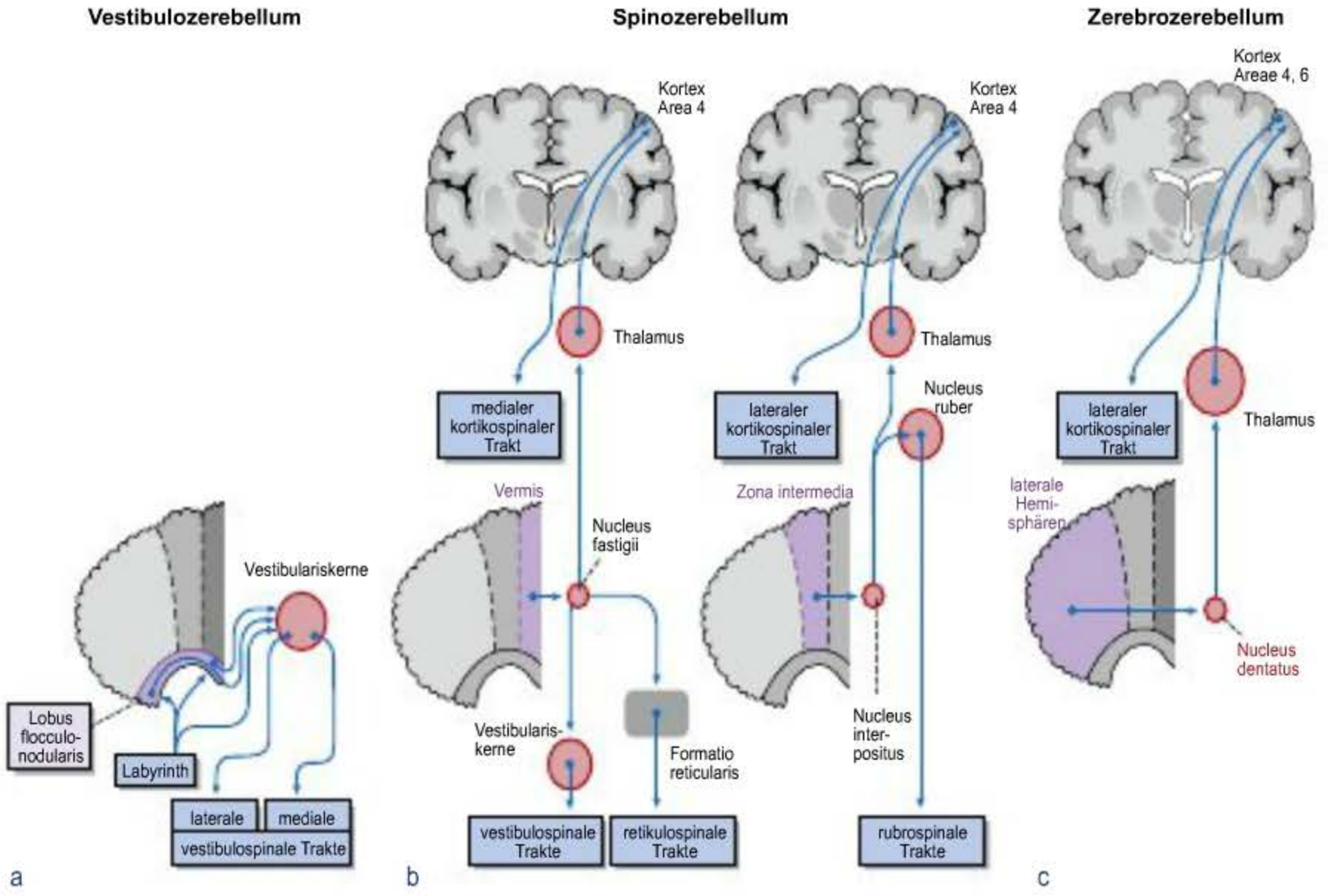


Abb. 4.60 Wesentliche efferente Projektionen aus Vestibulozerebellum, Spinozerebellum und Zerebrozerebellum.
a Projektionen des Vestibulozerebellums. Das Labyrinth projiziert parallel zum Vestibulozerebellum und in die Vestibulariskerne.
b Projektionen des Spinozerebellums. Die Projektion aus dem Vermis (links) beeinflusst über den Nucleus fastigii die Muskulatur zum Stamm und zu den proximalen Teilen der Extremitäten. Die Projektion aus der Zona intermedia der Hemisphären (rechts) beeinflusst über den Nucleus interpositus die Muskulatur zu den distalen Extremitäten.
c Projektionen des Zerebrozerebellums.

reguliert es die Koordination zwischen Kopf- und Augenbewegungen und steuert die Okulomotorik.

MERKE

Das Vestibulozerebellum steuert die Stellung des Körpers im Raum und sichert das Gleichgewicht.

Spinozerebellum

Aufbau, Projektionen Das Spinozerebellum besteht aus 2 unterschiedlich verschalteten funktionellen Systemen (➤ Abb. 4.60b), dem Vermis und der intermediären Zone der Hemisphären. Die Ausgangskerne sind der Nucleus fastigii und der Nucleus interpositus. Die Haupteingangssysteme sind die verschiedenen spinozerebellaren Trakte. Sie übertragen somatosensorische Informationen und signalisieren den Zustand in den spinalen interneuronalen Verarbeitungssystemen. Das Spinozerebellum erhält außerdem Informationen aus den sensorischen und motorischen Kortizes und aus den akustischen, visuellen und vestibulären Systemen.

Trakte mit somatosensorischer Information Aus der Körperperipherie übertragen direkte und indirekte Trakte die somatosensorische Information. Vier **direkte Trakte** projizieren ohne Umschaltung aus dem Rückenmark in das Zerebellum: aus den Lumbalsegmenten der dorsale und der ventrale spinozerebellare Trakt, aus den Zervikalsegmenten der kuneozerebellare Trakt und der rostrale spinozerebellare Trakt.

- Der dorsale spinozerebellare Trakt ist propriozeptiv und überträgt die Information von Haut- und Muskelrezeptoren. Er informiert das Zerebellum über die Rezeptoraktivierung während einer ablaufenden Bewegung.
- Davon unterschiedlich wird der ventrale spinozerebellare Trakt von den Kollateralen spinaler Reflexsysteme aktiviert (z. B. Verschaltung 3a in ➤ Abb. 4.35). Er signalisiert den Verarbeitungszustand in den verschiedenen spinalen motorischen Zentren und Reflexwegen.
- Die zervikalen spinozerebellaren Trakte vermitteln die gleichen Informationsinhalte aus den oberen Extremitäten.

Unter den vielen **indirekten Trakten**, die den Zustand der Körperperipherie übertragen, sind die aus dem Nucleus reticularis lateralis und aus der unteren Olive besonders wichtig:

- Die untere Olive ist der einzige Ursprung der Kletterfasern. Auf ihre wichtige Beteiligung beim motorischen Lernen wird weiter unten eingegangen.
- Der Nucleus reticularis lateralis ist ein Moosfaserkern, der Konvergenzen aus dem Rückenmark, Hirnnervenkernen und dem zerebralen Kortex erhält. Er projiziert auf wesentlich ausgedehntere Gebiete im zerebellaren Kortex als die spinozerebellaren Trakte.

Zugriff auf die großen deszendierenden Traktsysteme Die Kerne des Spinozerebellums kontrollieren unterschiedliche deszendierende Systeme:

- **Nucleus fastigii:** Er innerviert bilateral die Ursprungskerne der retikulospinalen und vestibulospinalen Trakte (➤ Abb. 4.60b, links). Eine aszendierende gekreuzte Projektion verläuft über den Thalamus zum motorischen Kortex und ist mit dem medialen kortikospinalen System verschaltet. Über diese Verbindungen steuert und reguliert das Spinozerebellum die Stamm- und proximale Körpermuskulatur. Es passt die Körperhaltung an die Bewegung an bzw. kann die Bewegung entsprechend der Körperhaltung modifizieren.
- **Nucleus interpositus:** Er hat Zugriff auf das rubrospinale (magnozelluläre Anteile des Nucleus ruber) und laterale kortikospinale System (über die ventrolateralen Thalamuskerne zur Extremitätenregion des primären motorischen Kortex, ➤ Abb. 4.60b, rechts). Damit fokussieren die intermediäre Zone des Zerebellums und der Nucleus interpositus ihre Aktionen auf die distale Extremitätenmuskulatur.

Kontrolle des Muskeltonus und der Bewegungsdurchführung Das Spinozerebellum erhält den endgültigen Bewegungsplan als kollaterale Information (Efferenzkopie). Die **Efferenzkopie** wird mit den Rückmeldungen über den Bewegungsablauf (Eingangssysteme aus der Körperperipherie) verglichen. Daraus werden **Korrektursignale** erarbeitet, die vom programmierten Bewegungsablauf abweichende Bewegungen auf das ursprüngliche Bewegungsziel zurückführen.

MERKE

Das Spinozerebellum vergleicht den Fortgang der Bewegung mit dem ursprünglichen Bewegungsziel (Efferenzkopie). Es erarbeitet aus diesem Vergleich Korrektursignale, die auf den Kortex und die großen motorischen Systeme projiziert werden.

Klinik Ataxie, Dysmetrie, Tremor

Eine zielgerichtete Bewegung beginnt normalerweise mit einer Kontraktion der Agonisten bei gleichzeitiger Hemmung der Antagonisten (s. a. ➤ Abb. 4.13). Gegen Ende der Bewegung werden die Antagonisten aktiviert. Sie verlangsamen die Bewegung und beenden sie zum richtigen Zeitpunkt. Propriozeptive Informationen steuern die neuronalen Programme, die diese Verlangsamung der Extremitätenbewegung einleiten.

Bei Patienten mit Läsionen des Spinozerebellums arbeiten Agonisten und Antagonisten unkoordiniert. Die anfängliche Kontraktion der Agonisten ist verlängert, die Erschlaffung der Antagonisten ist verzögert bzw. fehlt. Die phasische Kontraktion der Antagonisten, die die Bewegung abbremst, fehlt oder ist nicht ausreichend. Der propriozeptive Eingang kann damit nicht mehr adäquat in ein Korrektursignal umgesetzt werden. Eine Folge dieses Defizits sind die Symptome der **Ataxie** und **Dysmetrie**. Gleichzeitig tritt ein **Intentionstremor** auf, der typischerweise größer wird, je mehr sich die Bewegung dem Ziel nähert.

Zerebrozerebellum

Aufbau, Projektionen Das Zerebrozerebellum besteht aus den lateralen Teilen der Hemisphären des Kleinhirns (➤ Abb. 4.60c). Phylogenetisch ist es der jüngste Kleinhirnanteil, der auch als **Neozerebellum** bezeichnet wird. In der Entwicklung nahm seine Größe parallel mit der Größe des Kortex zu. Die dominierenden Konvergenzen sind die Projektionen aus den sensorischen und motorischen Kortizes (einschließlich des primären motorischen und supplementär-motorischen Kortex) sowie dem posterior-parietalen Kortex. Zusätzliche Eingangsgebiete sind die visuellen und limbischen Kortizes. Das Zerebrozerebellum erhält keine direkten Eingänge von peripheren sensorischen Systemen. Ausgangskern ist der Nucleus dentatus. Über die ventrolateralen Thalamuskerne projiziert das Zerebrozerebellum auf den primären motorischen Kortex (Area 4). Über den parvozellulären Anteil des Nucleus ruber erreicht es zusätzlich die untere Olive – eine Verbindung, deren Funktion noch unklar ist.

MERKE

Das Zerebrozerebellum ist an der primären Programmierung der Bewegung beteiligt.

Klinik Bewegungsasynergie, skandierende Sprache

Läsionen des Hemisphärenanteils betreffen die distale Extremitätenmuskulatur. Im Vordergrund stehen eine Verzögerung des Bewegungsbeginns und eine Asynergie der beteiligten Muskeln. Parallel dazu wird die Sprache meistens eintönig und skandierend. Gemeinsamer pathophysiologischer Hintergrund dieser Symptome ist ein **unkoordinierter Aufbau des motorischen Bewegungsplans**. Motorische Programmteile, die normalerweise parallel und verzahnt ausgeführt werden, werden in pathologischen Zuständen sequenziell und unkoordiniert abgearbeitet. Bei intaktem Zerebrozerebellum werden die Zellen des Nucleus dentatus vor den Zellen des motorischen Kortex der Area 4 aktiviert (die Zellen des Kleinhirns arbeiten die Programme aus, die die zeitliche Koordination der kortikal vorliegenden Bewegungsprogramme organisieren). Nach einem Ausfall des Zerebrozerebellums wird die Aktivierung der Zellen auf den motorischen Kortizes um mehrere hundert Millisekunden verzögert. Dies führt zum verzögerten Beginn und zu einer Asynergie der Bewegung.

4.8.4 Zerebellum und motorisches Lernen

Beispiele für motorisches Lernen

Vestibulookulärer Reflex Der vestibulookuläre Reflex hält die Fovea auf den beobachteten Gegenstand fixiert. Er wird vom Vestibulozerebellum und vom Spinozerebellum kontrolliert. Beim Tragen prismatischer Linsen, die die linken und rechten visuellen Felder vertauschen, ändert sich innerhalb kurzer Zeit die Richtung des vestibulookulären Reflexes, das ZNS hat „gelernt". Dieses motorische Lernen ist nur dann möglich, wenn das Zerebellum intakt ist: Bei Patienten mit zerebellaren Läsionen kehrt sich der vestibulookuläre Reflex nicht um.

Veränderung der Sehachse Beim Dart-Spiel lernt man in kurzer Zeit, mit dem Pfeil regelmäßig das Ziel zu treffen. Bei einer Ablenkung der Sehachse durch ein Prisma (➤ Abb. 4.61a) wird der Pfeil zunächst am Ziel vorbeigeworfen, nähert sich ihm aber mit fortschreitender Übung wieder. Beim Absetzen der Brille ergibt sich die gleiche Abweichung in die andere Richtung (➤ Abb. 4.61b). Ein Patient mit gestörter Kleinhirnfunktion wird seine Würfe nach dem Aufsetzen des Prismas nicht neu justieren (der Pfeil trifft konstant am Ziel vorbei, ➤ Abb. 4.61c). Nach Absetzen der Prismenbrille trifft der Pfeil sofort wieder in das Ziel, der Patient hat also nicht auf das Prisma reagiert.

Modifikation durch das Kletterfasersystem

Dem Kletterfasereingang kommt beim motorischen Lernen wahrscheinlich eine entscheidende Rolle zu. Es gibt Hinweise, dass er als **Fehlererkennungssystem** die Übertragung der Parallelfaser-Purkinje-Zell-Synapse modifiziert: Wird eine erlernte, einfache Bewegung gestört (➤ Abb. 4.62), verschlechtert sich die Bewegungsqualität, und die Häufigkeit der Kletterfaserantwort (komplexe Antworten in ➤ Abb. 4.62) nimmt stark zu, während die der Moosfaserantworten (einfache Antworten in ➤ Abb. 4.62) abnimmt. Der Kletterfasereingang erkennt also die Fehler bei der Durchführung einer motorischen Aufgabe, modifiziert die Antwort der Purkinje-Zellen auf einen Moosfasereingang und stellt ihn langfristig ein (in ➤ Abb. 4.62c sind die einfachen Antworten gegenüber ➤ Abb. 4.62a reduziert).

ZUSAMMENFASSUNG

Das Zerebellum ist in den Prinzipien der intrazerebellaren neuronalen Integration sowie den Prinzipien der afferenten und efferenten Projektion in allen Regionen identisch aufgebaut. In der Programmierung und Durchführung der Motorik teilt es sich in 3 funktionelle Kompartimente mit unterschiedlichen Aufgaben auf:

- Aufrechterhaltung der Stellung des Körpers im Raum und Abstimmung der Gleichgewichtsregulation mit der Willkürmotorik,
- Anpassung der Bewegungsplanung an die Durchführung der Bewegung,
- Programmierung der Bewegung.

Die ausgeprägte pathologische Symptomatik bei Funktionsausfällen im Zerebellum zeigt die große Bedeutung des Systems für die Motorik, wobei das Zerebellum kompartimentübergreifend an den Lernvorgängen im motorischen System beteiligt ist.

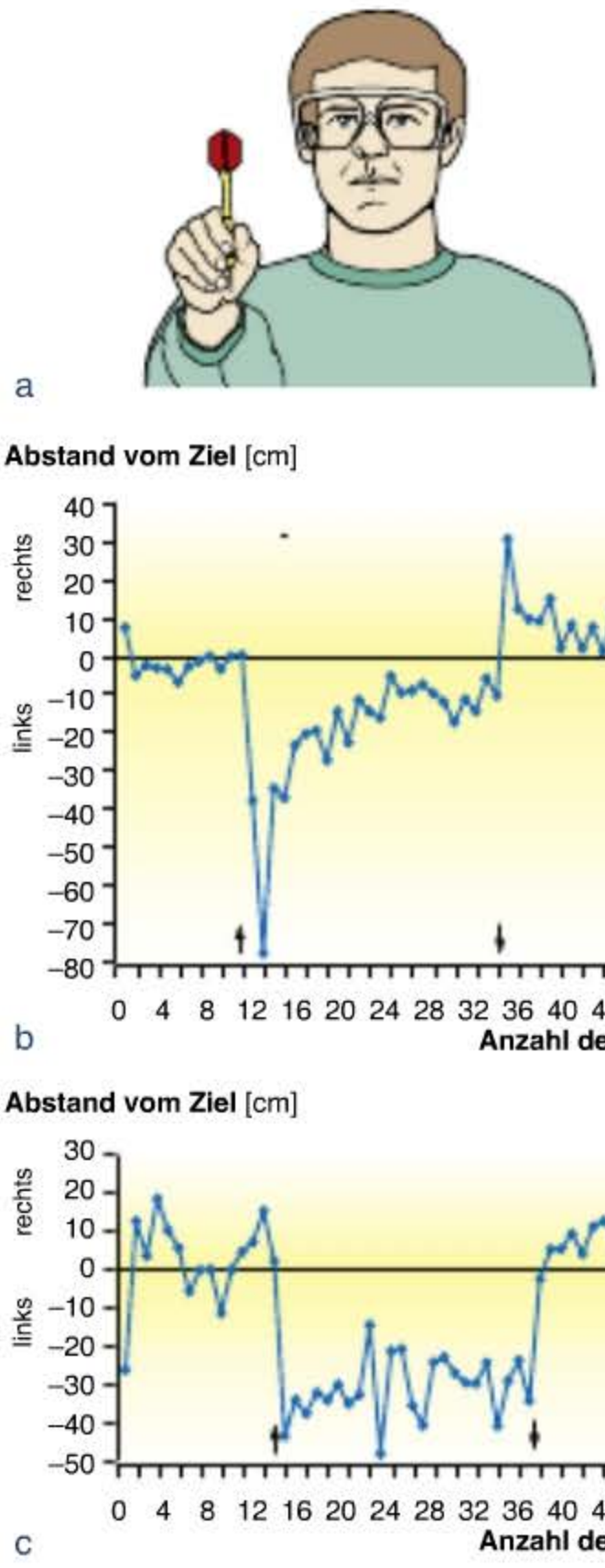


Abb. 4.61 Motorisches Lernen ist an eine unversehrte Kleinhirnfunktion geknüpft.
a Die Versuchsperson trägt eine Prismenbrille, die den optischen Weg nach rechts ablenkt. Sie blickt direkt auf das Ziel, auf das sie den Pfeil richtet. Da der optische Weg um 15° nach rechts abgelenkt ist, ist der Blick um 15° nach links gerichtet, um das Ziel zu sehen. Entsprechend ist das Gesicht hinter der Brille nach links versetzt. Normalerweise ist die Wurfrichtung in Richtung der Sehachse. Hier ist sie durch den Lernvorgang um 15° nach rechts abgelenkt auf den Betrachter zu, der die Position des Ziels symbolisiert.
b Die Dart-Würfe einer Kontrollperson. Die Würfe 1–12 (Abszisse) treffen mit geringem Abstand (Ordinate, in cm) in das Ziel. Nach Aufsetzen der Prismenbrille (Pfeil nach oben) wird der Pfeil links am Ziel vorbeigeworfen (Würfe 13–16). Mit zunehmender Wurfzahl wird der Abstand zum Ziel immer kleiner. Nach Absetzen der Prismenbrille (Pfeil nach unten) wird der Pfeil entsprechend nach rechts am Ziel vorbeigeworfen.
c Die Dart-Würfe eines Patienten mit gestörter Kleinhirnfunktion (oliväre Hypertrophie). Nach Aufsetzen der Prismenbrille (Pfeil nach oben) wird der Pfeil konstant um den gleichen Betrag links am Ziel vorbeigeworfen. Es findet kein Lernen statt. Nach Absetzen der Prismenbrille (Pfeil nach unten) trifft der Pfeil sofort wieder ins Ziel.

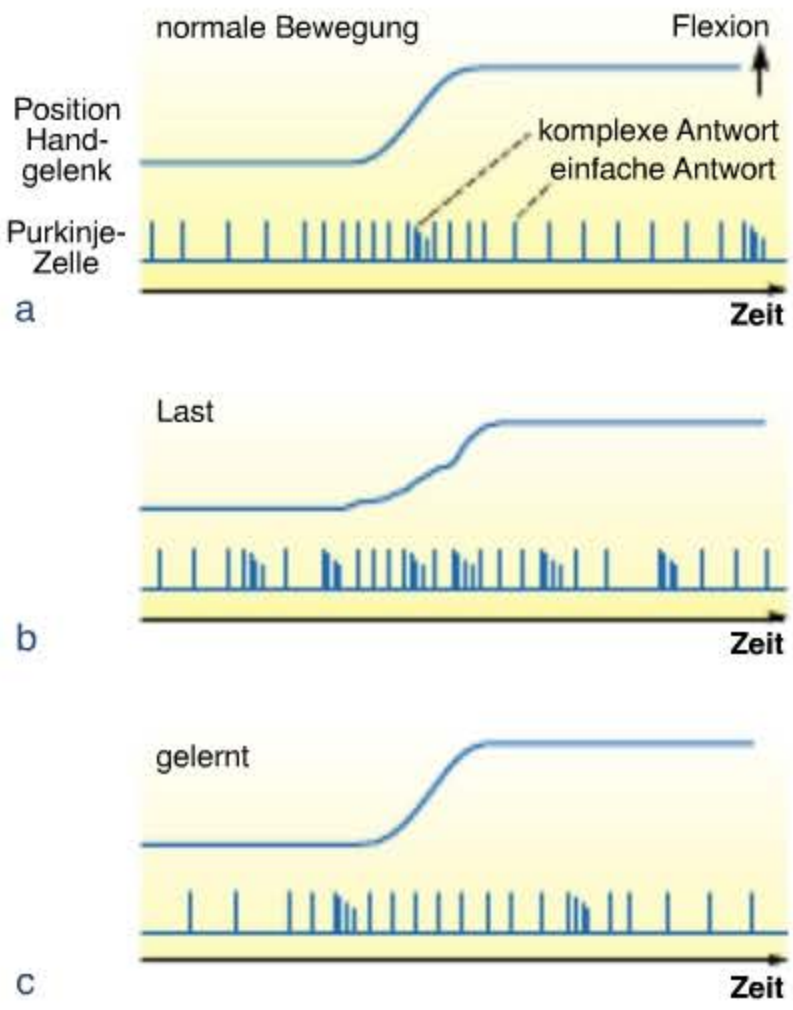


Abb. 4.62 Beteiligung des Kletterfaser- und Moosfaserkanals beim motorischen Lernen. In der oberen Spur ist jeweils der Handgelenkswinkel eines Affen registriert, der die Hand von einer Extensionsposition aus flektiert. Die untere Spur zeigt die Aktivität einer extrazellulär abgeleiteten Purkinje-Zelle während dieser Bewegung. Die „einfache" Antwort der Zelle (einzelne Aktionspotenziale) geht auf die Aktivität des Moosfaserkanals zurück, die „komplexe" Antwort (hochfrequente Salve von mehreren Aktionspotenzialen) auf die Aktivität des Kletterfaserkanals [4.31].
a Kontrollversuch, Flexion des Handgelenks. Einfache Antworten der Purkinje-Zelle treten häufig auf, komplexe Antworten nur vereinzelt.
b Störung der Bewegung durch Gewichtsbelastung. Die komplexen Antworten treten häufiger auf, die einfachen Antworten seltener.
c Nach einiger Zeit verbessert sich die Durchführung der Bewegung. Gleichzeitig sinkt die Zahl der komplexen Antworten auf das Kontrollniveau ab, die Häufigkeit der Moosfaserantworten ist im Vergleich zu a sogar noch erniedrigt.

Fragen

1 Was ist das Prinzip der Verarbeitung neuronaler Information im Zerebellum?
Denken Sie bei der Beantwortung an die verschiedenen Kompartimente des Kleinhirns und deren Verschaltung.
2 Welche efferenten Systeme nutzt das Zerebellum zur Steuerung der Körperhaltung?
3 Was versteht man unter dem Begriff „Efferenzkopie", und wie ist das Spinozerebellum in die Willkürmotorik eingebaut?

058 IMPP-Fragen

4.9 Ortsveränderung des Körpers im Raum – Lokomotion

M. Illert

Zur Orientierung

Bereits die niedersten Tiere haben die Fähigkeit zur Lokomotion. Sie wurde durch die Entwicklung einer Reihe von Programmen erworben, die im Rückenmark in einem definierten neuronalen System lokalisiert sind, dem sog. Lokomotionsgenerator. Die Aktivität dieses Generators wird von Afferenzen aus der Körperperipherie moduliert. Von zentralen, supraspinalen Systemen wird sie kontrolliert und an das intendierte Verhalten angepasst.

4.9.1 Lokomotionsgenerator

Definition und Aktivität

Spinale Mechanismen sind für die Organisation der Lokomotion wesentlich. So kann das isolierte Rückenmark ein fast vollständiges Lokomotionsmuster generieren. Dies ist in ➤ Abb. 4.63 mit Ableitungen von den Nerven (Neurogrammen) zu verschiedenen Extensoren und Flexoren des Beins gezeigt. Die Extensoren (M. sartorius lateralis, M. rectus femoris) und die Flexoren (M. semimembranosus anterior, M. semitendinosus) werden rhythmisch alternierend aktiviert, was der Laufsituation bei einem intakten ZNS entspricht. Die neuronalen Systeme des Rückenmarks, die diese lokomotorische Aktivität generieren, bezeichnet man als spinalen Lokomotionsgenerator. Die von ihm aufgebaute Aktivität beinhaltet komplexe und differenzierte Aktivierungsmuster.

059 Text: Aufbau des spinalen Lokomotionsgenerators

Steuerung des Lokomotionsgenerators

Dem spinalen Generator fehlen wesentliche Faktoren, die für die natürliche Lokomotion unerlässlich sind: Er kann weder Muskeltonus noch Körpergleichgewicht kontrollieren, seine Lokomotion nicht an Störungen anpassen und keine willkürliche Kontrolle zur Erreichung eines Ziels ausüben. Diese Funktionen werden von peripheren Rezeptorsystemen und absteigenden Bahnen übernommen, die den spinalen Lokomotionsgenerator kontrollieren (➤ Abb. 4.64). Drei Aufgaben werden dabei erfüllt:

- Aufbau und Steuerung eines Antriebs, der die Lokomotion unterhält,
- Anpassung der Lokomotion an das geplante Verhalten,
- Anpassung der Lokomotion an die Umgebung, in der sie stattfindet.

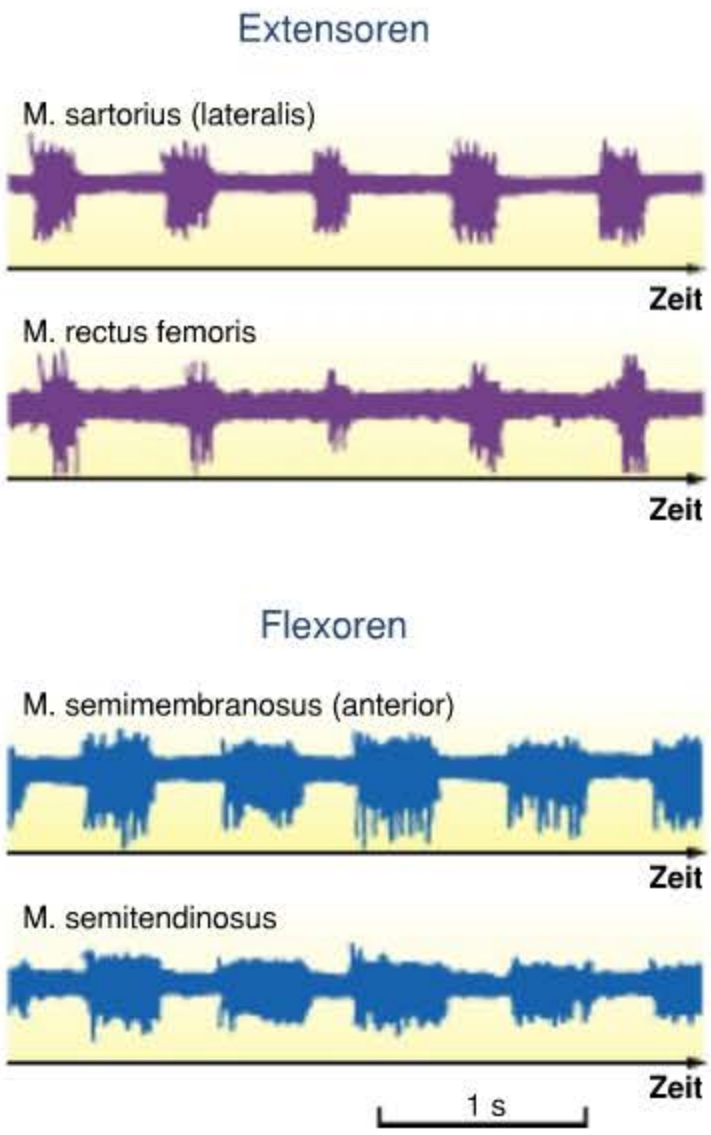


Abb. 4.63 Aktivität des spinalen Lokomotionsgenerators mit rhythmisch alternierender Aktivierung der Flexoren und Extensoren. Parallele Ableitung des Neurogramms von verschiedenen Muskelnerven zur hinteren Extremität einer spinalisierten und paralysierten Katze (Nialamid [50 mg/kg], L-Dopa [50 mg/kg] und L-Aminopyridin [20 mg/kg]). Die Aktivität im M. rectus femoris entspricht der Extensoraktivität, die im M. semitendinosus der Flexoraktivität [4.32].

Deszendierende Kontrolle

Die Funktion der deszendierenden Trakte kann man vereinfachend in 2 Gruppen einteilen (➢ Abb. 4.64):

- Systeme, die den Generator **aktivieren,**
- Systeme, die den spinal programmierten Schritt **adaptieren**.

Aktivierende Systeme Sie kommen aus mehreren Ursprungsgebieten in der mesenzephalen und pontinen Formatio reticularis und projizieren durch die ventrolateralen Funiculi nach spinal. Mehrere Untersysteme mit jeweils eigenen Transmittern wie Noradrenalin, Serotonin und Glutamat sind vorhanden. Sie üben einen tonisierenden Einfluss auf den spinalen Generator aus, d. h., sie erzeugen den Lokomotionsrhythmus nicht selbst, sondern depolarisieren den spinalen Lokomotionsgenerator. Als Folge dieser Aktivierung kann dann der Rhythmus im spinalen Lokomotionsgenerator entstehen.

Adaptierende Systeme Dazu gehören die großen motorischen Bahnen wie die retikulo-, vestibulo- und kortikospinalen Trakte. Sie passen das spinale Lokomotionssystem und seine Verarbeitungsmechanismen an den Verhaltenskontext und die sich daraus ergebenden Anforderungen an. Die Trakte sind

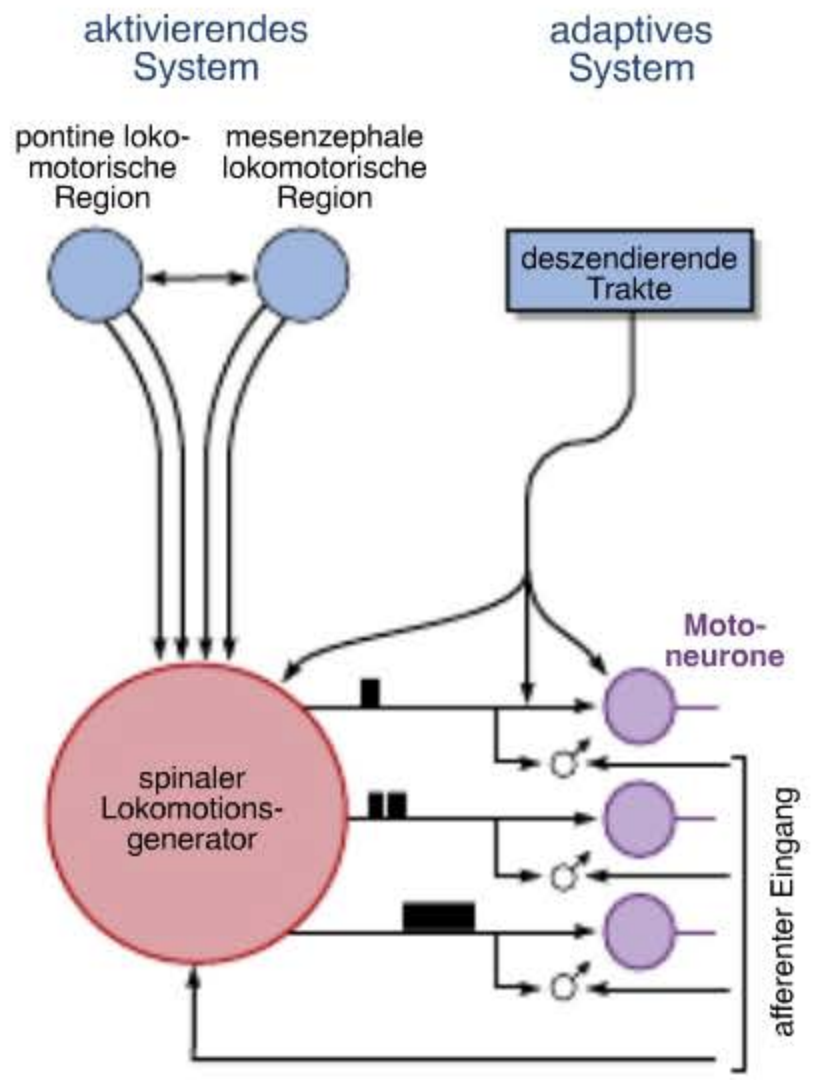


Abb. 4.64 Aktivierung des spinalen Lokomotionsgenerators durch deszendierende und afferente Systeme mit Anpassung seiner Aktivität an das Verhalten. Der spinale Lokomotionsgenerator aktiviert über Interneuronenketten Motoneurone und Interneurone spinaler Reflexwege in einem rhythmisch alternierenden Flexions-Extensions-Muster. Diese spinale Aktivität wird von pontinen und mesenzephalen lokomotorischen Regionen angestoßen und unterhalten. Ein adaptives System, das viele deszendierende Trakte umfasst, adaptiert das Aktivitätsmuster an das Bewegungsziel. Afferente Eingänge aus der Peripherie greifen auf verschiedenen Stufen in den Aufbau des rhythmischen Aktivitätsmusters ein.

während der Lokomotion phasisch aktiv und kontrollieren die spinalen motorischen Kerne und die Reflexwege zu ihnen. Wahrscheinlich haben die Trakte auch einen direkten Eingang in den spinalen Lokomotionsgenerator.

Spinale Kontrolle des Generators

Lokomotion muss auf Störungen reagieren können. Stößt z. B. der Fuß während der Schwungphase an einen Stein, wird die Extremität angehoben und die Schwungphase kompensatorisch verlängert. Die Korrekturmechanismen laufen auf spinaler Ebene ab (➢ Abb. 4.64). Die Störungen werden von den peripheren Rezeptorsystemen erfasst, wobei den Rezeptoren aus den großen Gelenken der Extremitäten (z. B. Hüftgelenk) eine besondere Rolle zukommt. Durch direkte Rückmeldung auf die Motornuklei und die mit ihnen verschalteten Reflexwege wird eine schnelle und effektive Kontrolle eines Kerns im Sinne eines Reflexes realisiert. Das lokomotorische Muster einzelner oder mehrerer Kerne kann dabei moduliert und zeitlich verschoben werden. Projektionen auf den Lokomotionsgenerator verändern langfristig den gesamten Lokomotionsrhythmus.

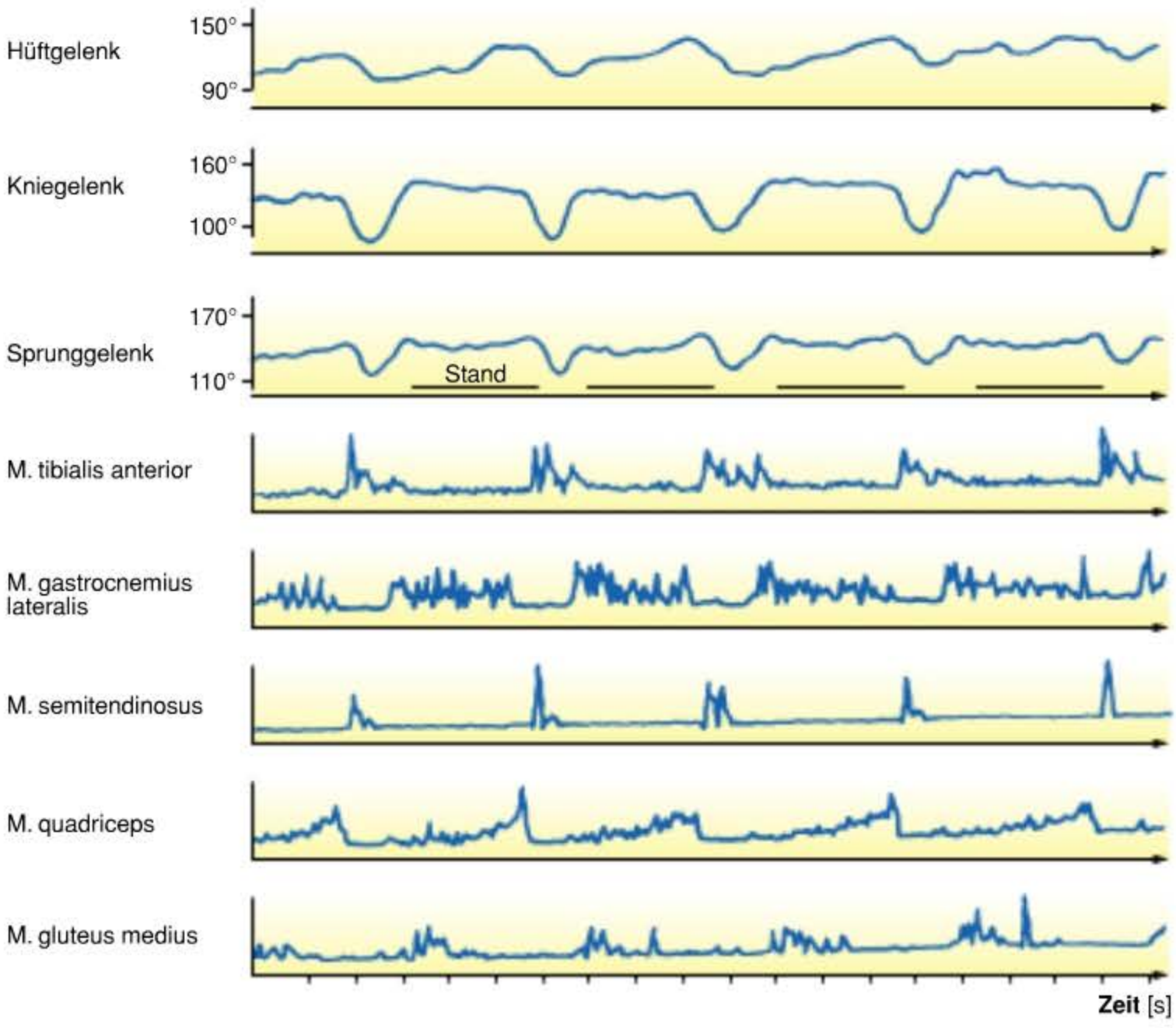


Abb. 4.65 Laufbandlokomotion einer spinalisierten Katze. Die oberen drei Registrierungen zeigen die Winkeländerungen im Hüft-, Knie- und Sprunggelenk (Flexion nach unten), die anschließenden Registrierungen die gleichzeitig abgeleitete EMG-Aktivität verschiedener Beinmuskeln. Die Standphasen sind mit Balken angegeben [4.33].

4.9.2 Rückenmarkquerschnitt: Ist Lokomotion erlernbar?

Es wurde an verschiedenen Spezies (z. B. Fische, Katzen) nachgewiesen, dass das isolierte Rückenmark Lokomotion erzeugen kann. Hierbei werden Unterschiede beobachtet, je nachdem, ob der Querschnitt (Durchtrennung des Rückenmarks) junge oder ausgewachsene Tiere betrifft.

Querschnitt bei nicht ausgereiftem Rückenmark

Wenn in den ersten Wochen nach der Geburt das Rückenmark einer Katze tiefthorakal durchtrennt wird, erlernen die hinteren Extremitäten schnell eine sehr gut koordinierte Lokomotion (➢ Abb. 4.65).

Lokomotion bei jungen spinalisierten Tieren

Spinalisierte Tiere können auf einem Laufband mit einem normalen Aktivierungsmuster ihrer Extremitätenmuskulatur laufen (➢ Abb. 4.65). Dies betrifft sowohl die kinesiologischen Aspekte der Bewegung als auch die zeitliche Synchronisation der verschiedenen Muskeln. Läuft das Band schneller, verkürzt sich die Dauer der Standphase und der begleitenden Extensoraktivität. Der Tonus der Muskulatur reicht aus, um das Körpergewicht gegen die Schwerkraft zu tragen.

Natürlich sind bei diesen Tieren erhebliche Einschränkungen gegenüber einer normalen Lokomotion vorhanden: Der Körper muss durch externe Mechanismen im Gleichgewicht gehalten werden, bei spontaner Lokomotion auf festem Grund ist die Vorwärtsbeschleunigung bei spinalisierten Tieren geringer als bei Tieren mit intaktem Rückenmark, und spinalisierte Tiere ermüden während der Lokomotion wesentlich schneller als gesunde Tiere, wobei dann das Aktivierungsmuster der Muskulatur unkoordiniert abläuft.

Querschnitt bei ausgereiftem Rückenmark

Ausgewachsene Tiere zeigen in den Wochen nach einem tiefthorakalen Querschnitt keine Laufbewegungen. Daraus wurde einerseits geschlossen, dass in einem ausgereiften Rückenmark der spinale Generator die Fähigkeit verloren habe, autonom eine koordinierte und den Körper tragende Aktivität zu erzeu-

gen. Werden solche Tiere aber einem sorgfältigen und intensiven Trainingsprogramm auf dem Laufband unterzogen, erlernen sie ein gut koordiniertes Laufverhalten. Der Tonus der Muskulatur reicht aus, um das Körpergewicht gegen die Schwerkraft zu tragen (die Gleichgewichtsregulation ist natürlich permanent verloren und muss durch externe orthopädische Maßnahmen kompensiert werden).

Zwei Befunde sollen besonders erwähnt werden:

- Ausmaß und Qualität der Lokomotion hängen ganz wesentlich von einem intensiven Training ab.
- Die Qualität der Lokomotion kann durch verschiedene Pharmaka optimiert werden. So vergrößern Serotoninagonisten die Länge des Schritts und verstärken die Aktivierung der Flexoren und Extensoren. Alle wirksamen Pharmaka interagieren mit den Transmittern, die in den deszendierenden aktivierenden Systemen wirksam sind.

ZUSAMMENFASSUNG

Die Lokomotion geht zurück auf eine alternierende Aktivierung der Extensoren und Flexoren, die die großen Gelenke des Körpers überspannen. Ein spinales System baut diese Aktivität auf und passt sie an periphere Störungen an. Die Einbindung dieses spinalen Lokomotionsgenerators in die Willkürmotorik und dessen Abstimmung mit der Aufrechterhaltung von Körperstellung und Gleichgewicht erfolgen über deszendierende Systeme, die auf den Generator projizieren.

Fragen

1 Welche Funktionen sind im spinalen Lokomotionsgenerator integriert?
2 Welche deszendierenden Systeme sind für die Durchführung und Steuerung der Lokomotion wesentlich?
3 Periphere Rezeptorsysteme messen die Veränderungen der Extremitäten im Raum und die Störungen der Bewegungen. Die Information von der Stellung welcher Gelenke ist für die Steuerung der Lokomotion besonders wichtig?

KAPITEL

5 Integrative Funktionen des Nervensystems

5.1 Hirnfunktionen im Spiegel des EEG 253
5.1.1 Elektroenzephalogramm 254
5.1.2 Ergänzende Untersuchungsmethoden 260

5.2 Schlaf-Wach-Rhythmus 262
5.2.1 Phänomenologie des Schlafs 263
5.2.2 Schlafentstehung 265
5.2.3 Zirkadiane Rhythmik 266
5.2.4 Schlafentzug 268

5.3 Lernen und Gedächtnis 270
5.3.1 Lernen 270
5.3.2 Gedächtnis 272

5.4 Integrative Funktionen des Kortex 281
5.4.1 Gliederung des Kortex 281
5.4.2 Informationsverarbeitung im Kortex 285
5.4.3 Kortikale Plastizität 288
5.4.4 Sprache, Hemisphärendominanz und Lateralisation 290

5.5 Emotionen 295
5.5.1 Charakteristika von Emotionen 296
5.5.2 Mit Emotionen einhergehende Reaktionen 297
5.5.3 Aggression 302

060 Audio: Integrative Funktionen des Nervensystems

Zur Orientierung

Der neuronale Impulszustrom zum Neokortex führt zu Potenzialschwankungen in der Hirnrinde, die im Elektroenzephalogramm (EEG) erfasst werden können. Damit besteht die Möglichkeit, im Spiegel des EEG komplexe Hirnfunktionen zu untersuchen, unabhängig davon, ob es sich dabei um normale oder krankhafte Veränderungen handelt. Mit weiteren Untersuchungsverfahren (MEG, MRT, PET) ist es möglich, Hirnfunktionen zu lokalisieren und ihre Störungen zu erfassen.

Die Aufnahmebereitschaft des Gehirns ist zyklischen Schwankungen unterworfen. Diese Schwankungen der Aufmerksamkeit entstehen durch langsame, periodische Änderungen der bioelektrischen Aktivität von Neuronen im Hypothalamus und im Hirnstamm. Diese Zellen modulieren als „innere Uhren" unter dem Einfluss von Zeitgebern der Umwelt den Impulszustrom zum Neokortex und dessen Aktivitätsniveau, was sich z. B. im Schlaf-Wach-Rhythmus äußert.

Durch Verknüpfung von Signalen aus den verschiedenen sensorischen Kanälen entstehen im Gehirn Erregungskonstellationen, die nach einem Vergleich mit bereits gespeicherten Informationen als „bedeutungsvoll" erkannt und u. U. abgespeichert werden. Diese integrativen Lern-, Gedächtnis- und Selektionsfunktionen zentraler Neuronenverbände sind Voraussetzungen dafür, dass wir unsere Umwelt erkennen, Bewusstsein entwickeln und komplexe motorische Programme erlernen können.

Für das Wiedererkennen und das Erlernen ausgefeilter motorischer Handlungen sind komplexe sensomotorische Integrationsleistungen des Kortex erforderlich, die auf bestimmten Bau- und Verarbeitungsprinzipien des Kortex basieren. Diese Prinzipien sind für das Verständnis von Hirnfunktionsstörungen beim Ausfall von Hirnarealen und der sie verbindenden Bahnen (z. B. bei Hirnblutungen) von hoher Relevanz.

Unser Denken und Handeln wird aber nicht nur von kognitiven Prozessen bestimmt, die vor allem im Kortex stattfinden. Denken, Handeln und Bewusstsein sind stets auch affektiv getönt. Diese Emotionen, zu deren Entstehung das limbische System und der Hypothalamus wesentlich beitragen, sind oft die Triebfedern für Planen und Handeln.

5.1 Hirnfunktionen im Spiegel des EEG

D. Bingmann, R. Köhling

Kasuistik

Julian ist ein 7-jähriger Junge mit einer schnellen Auffassungsgabe. Sein Lehrer ist mit seinen Leistungen sehr zufrieden. Seit einigen Wochen aber fällt ihm auf, dass Julian mehrfach im Unterricht von einer Sekunde auf die andere wie abwesend wirkt. Dann erscheint sein Blick starr, manchmal verdreht er die Augen. Wenn der Lehrer Julian in diesem Moment anspricht, bekommt er keine Antwort, und Sekunden später, wenn Julian wieder „wach" erscheint, weiß er nichts von dem, was gerade besprochen worden ist. Der Lehrer vermutet, dass der Junge nicht genügend schläft, und teilt diese Vermutung Julians Eltern mit.

Die sind aber überzeugt, dass das nicht stimmen kann, und wenden sich an Julians Kinderarzt. Der untersucht Julian, findet aber keine Hinweise auf Krankheiten. Dennoch schickt er Julian zu weiteren Untersuchungen zu einem Neuropädiater.

Auch hier erzählt Julians Mutter wieder die gleiche Geschichte. Der Neuropädiater hört aufmerksam zu und bittet Julian dann, sich zur Untersuchung auf die Liege zu legen. Bei der Überprüfung der Sensibilität fragt der Arzt Julian jeweils danach, was er gerade spürt – und erhält plötzlich keine Antwort mehr. Überrascht blickt der Arzt auf und sieht noch, wie Julian die Augen verdreht, einen Moment später ist er schon wieder wach. „Weißt du, was ich dich gerade gefragt habe?", fragt ihn der Arzt. Julian schüttelt den Kopf.

Daraufhin schreibt der Neuropädiater ein EEG, in dem nach etwa 12 Minuten eine abrupt einsetzende Folge von Spitze-Welle-Komplexen mit einer Frequenz von 3–4/s zu sehen ist, die nur 11 Sekunden später ebenso plötzlich endet.

„Das ist eine bestimmte Form der Fallsucht", erklärt der Arzt, „man nennt es eine Absence-Epilepsie. Und es gibt heute Medikamente, mit denen man dafür sorgen kann, dass in Zukunft keiner mehr glaubt, du würdest schlafen."

Dieser Abschnitt wurde unter klinischer Beratung von Prof. Dr. A. Hufnagel, Neurologie, Universität Essen erstellt.

Zur Orientierung

Von der Schädeloberfläche lassen sich Potenzialschwankungen ableiten, die in der Hirnrinde entstehen und als Elektroenzephalogramm (EEG) bezeichnet werden. Das EEG ist auf Prozesse zurückzuführen, die durch synaptische Übertragungen bioelektrischer Aktivität im Kortex entstehen. Damit ist das EEG Spiegelbild des Signalzustroms zur Hirnrinde. Sensorische Reizungen rufen typische EEG-Potenziale (evozierte Potenziale) hervor. Auch „Verarbeitungsprozesse" im Kortex, wie Erwartungen und Vorbereitungen von motorischen Handlungen, werden durch Hirnpotenziale reflektiert. Bioelektrische Potenziale des Nervengewebes lassen sich nicht nur durch intrazelluläre Elektroden aus dem Zellinneren, sondern auch durch extrazelluläre Elektroden aus dem Umfeld von Nerven- und Gliazellen ableiten. Potenziale, die mit extrazellulären Elektroden erfassbar sind, werden als Feldpotenziale bezeichnet. Sie können räumlich so weit ausgedehnt sein, dass sie auch an der Oberfläche von Hirnstrukturen und selbst an der Schädeloberfläche als Elektroenzephalogramm (EEG) registrierbar sind (vgl. auch EKG).

5.1.1 Elektroenzephalogramm

Entstehung von Feldpotenzialen und Magnetfeldern

Feldpotenziale und Magnetfelder im ZNS entstehen in 3 Schritten (➔ Abb. 5.1).

Entstehung von einzelnen Feldpotenzialen in der Hirnrinde

EPSP an der Oberfläche In ➔ Abb. 5.2 ist ein langgestrecktes, vertikal orientiertes Neuron der Hirnrinde zu sehen, an dem eine aufsteigende Faser in der Nähe der Hirnoberfläche exzitatorische Synapsen bildet (s. a. ➔ Kap. 2.4). Membran- und Feldpotenziale werden durch Mikroelektroden registriert. Vor der synaptischen Aktivierung liegt das Membranpotenzial beim Ruhewert, also bei etwa –70 mV, und das Feldpotenzial bei 0 µV. Die Potenziale der ➔ Abb. 5.2 ergeben sich wie folgt:

- Membranpotenzial 1: Wird durch elektrische Stimulation in der afferenten Faser ein Aktionspotenzial ausgelöst, strömen an den Synapsen positiv geladene Ionen ein. Dadurch entsteht im Bereich der Mikroelektrode 1 ein exzitatorisches postsynaptisches Potenzial (EPSP; s. a. ➔ Kap. 2.4.3). Das EPSP bewirkt eine Potenzialdifferenz zu den übrigen Membranabschnitten (Verteilung der Plus- und Minuszeichen). Damit entstehen intra- und extrazelluläre elektrotonische Ionenströme (s. a. ➔ Kap. 2.3).
- Membranpotenziale 2 und 3: Durch den Zufluss positiver Ladungen finden im Bereich der Mikroelektroden 2 und 3 (ebenso wie an der Mikroelektrode 1) Depolarisationen statt, die mit zunehmender Entfernung von den Synapsen eine geringere Steilheit und Amplitude aufweisen.
- Feldpotenzial 1: An der extrazellulären Elektrode 1, die in der Nähe der oberflächennahen Synapsen lokalisiert ist, induziert der Abstrom von positiven Ionen aus dem Extrazellulärraum in das Neuron ein negatives Feldpotenzial.
- Feldpotenziale 2 und 3: Auf die extrazelluläre Elektrode 3 strömen – bildlich gesprochen – positive Ladungen zu, sodass hier ein positives Feldpotenzial entsteht. Im Bereich zwischen den extrazellulären Elektroden 1 und 3 findet eine Polungsumkehr der Feldpotenziale statt. Am Umkehrpunkt (Elektrode 2) selbst entsteht kein Feldpotenzial.

EPSP in der Tiefe Liegt die aktivierte exzitatorische Synapse nicht am oberflächennahen (➔ Abb. 5.2), sondern am tiefen Ende des Neurons, kehren extra- und intrazelluläre Ionenströme in Bezug auf die Ableitungselektroden ihre Richtung um. Positive Ladungen strömen dann auf die Oberflächenelektrode 1 zu und von der in der Tiefe gelegenen Elektrode 3 ab. Dadurch entwickelt sich an der Oberfläche ein positives und in der Tiefe ein negatives Feldpotenzial.

IPSP Inhibitorische postsynaptische Potenziale (IPSP) entstehen, wenn negative Ionen einströmen oder positive Ionen ausströmen (s. a. ➔ Kap. 2.4.3). Dementsprechend führt die Aktivierung einer inhibitorischen Synapse in der Tiefe zu einem grundsätzlich ähnlichen Stromfluss wie die Aktivierung einer exzitatorischen Synapse im oberflächennahen Bereich. Ebenso ähneln sich die Ionenströme, wenn eine oberflächennahe inhibitorische oder eine in der Tiefe gelegene exzitatorische Synapse aktiviert wird.

061 Animation: EEG-Entstehung

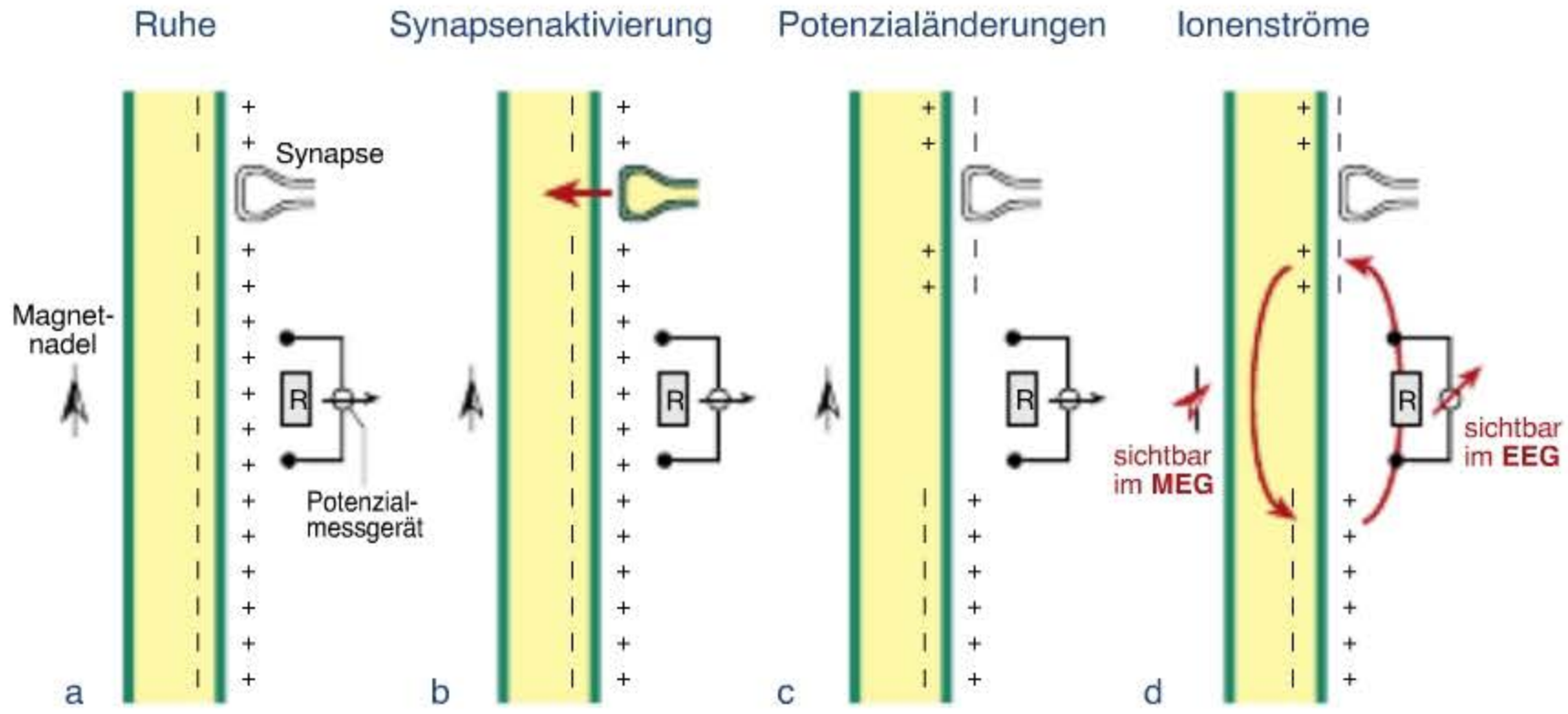


Abb. 5.1 Potenzial- und Magnetfeldentstehung im ZNS.
a Zustand in Ruhe.
b Synapsenaktivierung: Ein langgestreckter neuronaler Fortsatz, z. B. ein Dendrit, wird durch die Aktivierung einer exzitatorischen Synapse lokal begrenzt depolarisiert. Es entstehen primäre transmembranöse Ionenströme (Pfeil).
c Potenzialänderungen: Es entstehen lokale Membranpotenzialänderungen und Potenzialgradienten entlang der Membran.
d Sekundäre intrazelluläre Ionenströme erzeugen Magnetfelder, sichtbar im MEG (Magnetenzephalogramm); der extrazelluläre Ionenstrom erzeugt Potenziale am Widerstand des Extrazellulärraums (R), sichtbar im EEG.

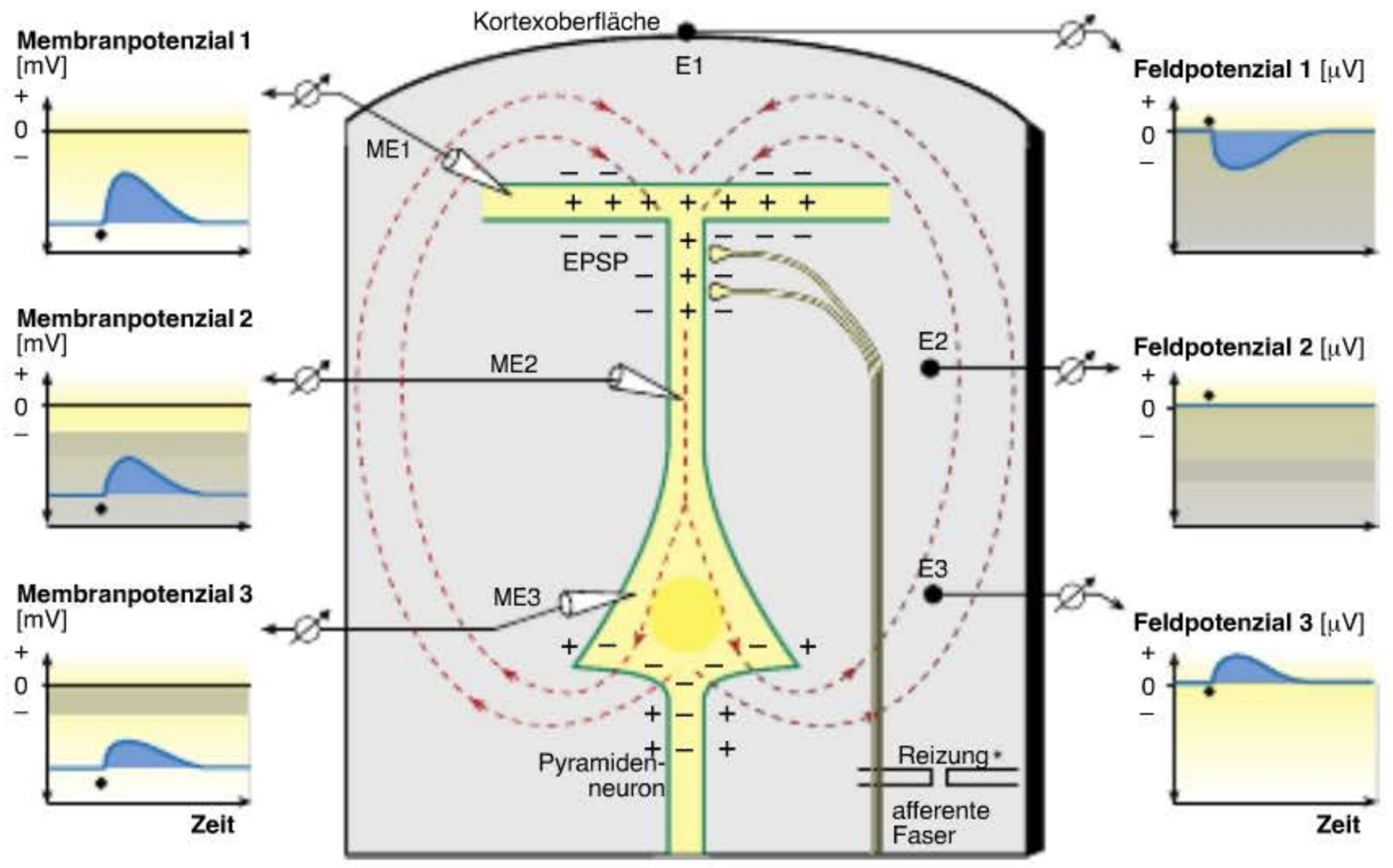


Abb. 5.2 Entstehungsmechanismen von einzelnen Feldpotenzialen in der Hirnrinde. Die afferente Faser (rechts im mittleren Bild) wird am Pyramidenneuron elektrisch gereizt, das mit der Faser synaptisch verbunden ist, und es werden mit den intrazellulären Mikroelektroden ME1, 2, 3 Membranpotenziale und in seinem Umfeld mit den extrazellulären Elektroden E1, 2, 3 Feldpotenziale registriert. Es wird nur eine einzelne Potenzialschwankung ausgelöst. Die dadurch verursachten Potenzialänderungen sind durch Plus- und Minuszeichen, intra- wie extrazelluläre Ströme durch unterbrochene Pfeile gekennzeichnet. Der Reizzeitpunkt ist in den Ableitungen durch einen Punkt markiert. Weitere Erläuterungen s. Text.

MERKE

Insgesamt ist das oberflächennahe Feldpotenzial im Modellversuch der ➤ Abb. 5.2 immer dann negativ, wenn eine oberflächennahe exzitatorische (wie abgebildet) oder eine tiefe inhibitorische Synapse aktiviert wird. Es ist dagegen positiv, wenn eine oberflächennahe inhibitorische oder eine tiefe exzitatorische Synapse aktiviert wird.

Entstehung wellenförmiger Feldpotenziale in der Hirnrinde (Elektroenzephalogramm)

In ➤ Abb. 5.3 sind langgestreckte, vertikal orientierte Pyramidenneurone dargestellt, an deren oberflächlichen Dendriten eine afferente Faser mit exzitatorischen Synapsen endet. Membran- und Feldpotenziale werden durch Mikroelektroden registriert. Die Potenziale der ➤ Abb. 5.3 ergeben sich wie folgt:

- Membranpotenzial 2: In der afferenten Faser treten zunächst gruppierte Aktionspotenziale auf, die vorübergehend durch eine länger anhaltende Entladungsserie ersetzt werden.
- Membranpotenzial 1: Die aufsteigenden Aktionspotenziale lösen an den oberflächlichen Dendriten des Neurons einzelne EPSP aus. Die EPSP summieren sich bei gegebener Entladungsfrequenz zu größeren lokalisierten Depolarisationen. Aufgrund ihres Entstehungsmechanismus sind diese Depolarisationen dem Muster des afferenten Impulszustroms zeitlich eng zugeordnet.
- Feldpotenziale 1 und 2: Durch die exzitatorische synaptische Aktivität entstehen extrazelluläre Stromflüsse (s. a. ➤ Abb. 5.2), die wiederholt negative Feldpotenzialschwankungen an der Hirnoberfläche auslösen (Feldpotenzial 1). Folgen afferente Impulsgruppen periodisch aufeinander, so entstehen sinusförmige Potenzialschwankungen, die aus technischen Gründen in der Regel mit Wechselspannungsverstärkern (AC-Verstärker; AC = Alternating Current) registriert und als **Elektroenzephalogramm (EEG)** bezeichnet werden. AC-Verstärker bedingen durch ihre Filtereigenschaften, dass langsame Potenzialschwankungen nicht registriert werden.

DC-Potenziale Verwendet man zur Registrierung Gleichspannungsverstärker (DC-Verstärker; DC = Direct Current), erfasst man neben den rascheren EEG-Wellen zusätzlich langsamere Potenzialkomponenten. Es werden damit die dendritischen Membranpotenzialschwankungen, wie sie sich z. B. bei der afferenten Entladungsserie in ➤ Abb. 5.3 entwickeln, wiedergegeben (Feldpotenzial 2). Potenziale, die mit dieser Technik abgeleitet werden, bezeichnet man als DC-Potenziale. DC-Potenziale umfassen sowohl langsame als auch schnelle Feldpotenzialänderungen.

Klinik DC-Potenziale

Das mittlere Erregungsniveau der Hirnrinde spiegelt sich im DC-Potenzial wider. Leitet man dieses von der Oberfläche der Hirnrinde gegen einen potenzialarmen Bezugspunkt ab, verlagert sich das DC-Potenzial:

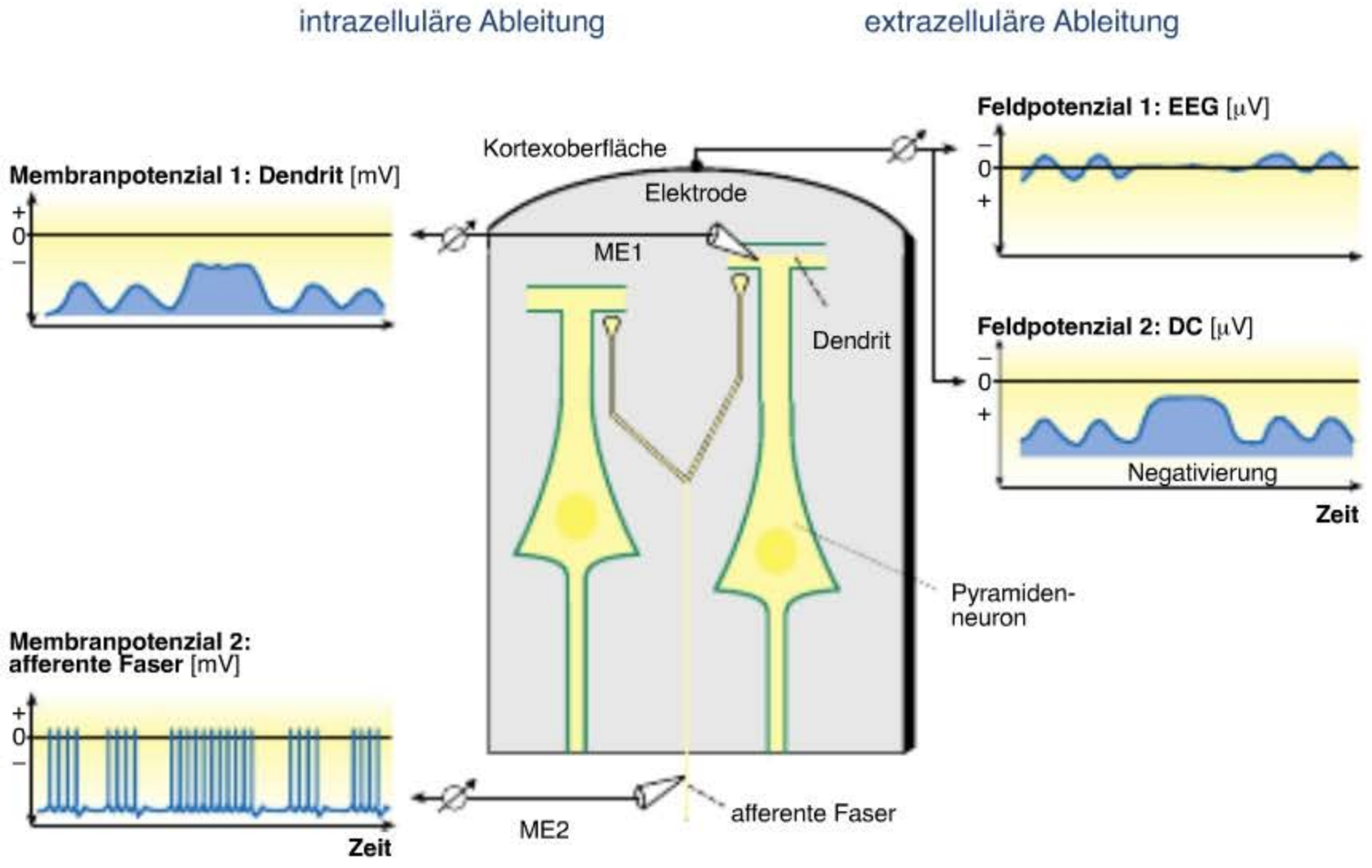


Abb. 5.3 Entstehungsmechanismen von wellenförmigen Potenzialfolgen in der Hirnrinde. Die afferente Faser wird elektrisch gereizt. Sowohl an ihr selbst als auch am synaptisch verbundenen Pyramidenneuron werden mit den intrazellulären Mikroelektroden ME1 und ME2 Membranpotenziale registriert. An der Kortexoberfläche werden mit einer extrazellulären Elektrode die Feldpotenziale EEG und DC abgeleitet. Weitere Erläuterungen s. Text.

- in **negativer Richtung** bei anhaltender sensorischer Reizung, beim Übergang vom Schlaf- in den Wachzustand, bei epileptischen Anfällen, bei leichtem Sauerstoffmangel oder bei Applikation exzitatorischer Transmitter,
- in **positiver Richtung** beim Übergang vom Wach- in den Schlafzustand, bei zunehmender Narkosetiefe, bei Erhöhung des Kohlendioxiddrucks oder bei Applikation inhibitorischer Transmitter.

Insgesamt geht also eine Steigerung des kortikalen Aktivitätsniveaus mit einer negativen, eine Verminderung des Erregungsniveaus mit einer positiven Abweichung des DC-Potenzials einher.

Ableitung des EEG beim Menschen

Elektrodenplatzierung und Frequenzbänder

Elektrodenplatzierung Zur Ableitung des EEG beim Menschen werden verschiedene Elektroden am Schädel platziert (➤ Abb. 5.4a). Kontakte, die unmittelbar oberhalb der Hirnrinde und damit in enger Nähe zum Entstehungsort kortikaler Feldpotenziale liegen, heißen **differente Elektroden.** Darüber hinaus werden Elektroden an Punkten des Kopfes angebracht, an denen Potenzialschwankungen auftreten, die weniger von der Hirntätigkeit abhängig sind. Diese Elektroden bezeichnet man nach ihrer registriertechnischen Verwendung als **Bezugs-** oder **Referenzelektroden** oder auch in Abgrenzung zu den differenten als **indifferente Elektroden.**

Ableitung Um das EEG abzuleiten, kann man einerseits zwei differente Elektroden mit dem Eingang eines elektronischen Verstärkers verbinden, andererseits eine differente Elektrode gegen eine Referenzelektrode schalten. Im ersten Fall spricht man von einer **bipolaren,** im zweiten Fall von einer **unipolaren Ableitung** (➤ Abb. 5.4a).

Frequenzbänder des EEG beim Menschen Entsprechend dem afferenten Impulszufluss zu den oberen Kortexschichten entstehen EEG-Wellen unterschiedlicher Frequenz und Amplitude. Die Frequenzen der EEG-Wellen werden in verschiedene Bänder eingeteilt und mit griechischen Buchstaben gekennzeichnet (➤ Abb. 5.4b, ➤ Tab. 5.1).

Die dominierende Frequenz der EEG-Wellen wird zum einen vom **Reifungsgrad** des Gehirns bestimmt. Im Säuglings- und Kleinkindalter finden sich vor allem ϑ- und δ-Wellen, die mit zunehmendem Alter durch α- und β-Wellen ersetzt werden. Zum anderen hängt die Frequenz der EEG-Wellen vom **Aktivitätsniveau** des Gehirns ab: Beim Erwachsenen treten im inaktiven Wachzustand bei geschlossenen Augen α-Wellen auf, die beim Öffnen der Augen von β-Wellen abgelöst werden. Demgegenüber leitet man beim Übergang vom Wachzustand in den Schlaf zunächst EEG-Wellen aus dem ϑ-Bereich und β-Wellen niedriger Amplitude ab (➤ Kap. 5.2.1).

062–065 Fälle: Elektroenzephalografie: Visuell evozierte Potenziale (VEP). Elektrookulografie (EOG)

Klinik Epilepsie und spezielle EEG-Veränderungen

Epilepsie Mit Epilepsie (griech. *epilambanein* = über etwas hereinbrechen; überraschen) bezeichnet man eine Krankheit, bei der es aufgrund einer Fehlleistung des Gehirns wiederholt zu plötzlich auftretenden, vorübergehenden Funktionsstörungen des Organismus kommt, ohne dass – wenigstens bisher – eine konkrete Ursache klinisch erkennbar ist. Die Funktionsstörungen betreffen oft die Muskeltätigkeit, sodass Muskelzuckungen und Stürze häufig sind. Sie können aber auch auf den Bereich der Empfindungen oder Wahrnehmungen oder auf den vegetativen Ver- oder Entsorgungsteil des Organismus beschränkt sein.

EEG-Veränderungen Zahlreiche Funktionsstörungen des Gehirns gehen mit typischen Veränderungen der EEG-Wellen einher. Daher hat das EEG in der medizinischen Diagnostik eine besondere Bedeutung erlangt:

- Spitze-Welle-Komplexe: Bei einem epileptischen Anfall sind EEG-Wellen hoher Amplitude nachzuweisen, die als Spitzenpotenziale oder als Spitze-Welle-Komplexe in Erscheinung treten (➤ Abb. 5.4c).
- Spreading Depression (SD): Dabei erlischt das EEG in einem eng umschriebenen Bereich für bis zu 2 Minuten. Es entsteht eine negative DC-Potenzialschwankung hoher Amplitude. Die SD wandert mit einer Geschwindigkeit von wenigen Millimetern pro Minute über die Kortexoberfläche und kann im visuellen System z. B. wandernde Skotome verursachen. Möglicherweise spielen die SD auch eine Rolle bei der Ausbildung von Symptomen der Migräne.
- EEG-Verlangsamung: Degenerative Veränderungen im Gehirn führen in der Regel zu einer allgemeinen Verlangsamung des EEG. Dabei können auch im Wachzustand δ-Wellen und vereinzelt steile Wellen eingelagert sein. Bei einer Mangeldurchblutung des Hirngewebes ist das EEG ebenfalls verlangsamt. Nimmt die Durchblutung weiterhin ab, werden δ-Wellen mit zunächst großer und danach abnehmender Amplitude registriert.
- Null-Linien-EEG: Mit dem Hirntod erlischt das EEG irreversibel (➤ Abb. 5.4d).

Evozierte Potenziale

Die bisher beschriebenen EEG-Wellen treten ohne erkennbare sensorische Reizung auf und laufen kontinuierlich ab (sog. spontanes EEG). Wird ein Sinneskanal gereizt, löst die Signalafferenz zum Neokortex zusätzlich EEG-Wellen aus, die als evozierte Potenziale bezeichnet werden.

MERKE

Evozierte Potenziale sind durch Reizung eines Sinneskanals entstandene, sog. reizkorrelierte Potenziale und äußern sich als zusätzliche EEG-Wellen.

Average-Verfahren Evozierte Potenziale haben in der Regel eine erheblich geringere Amplitude (ca. 10 µV) als das sponta-

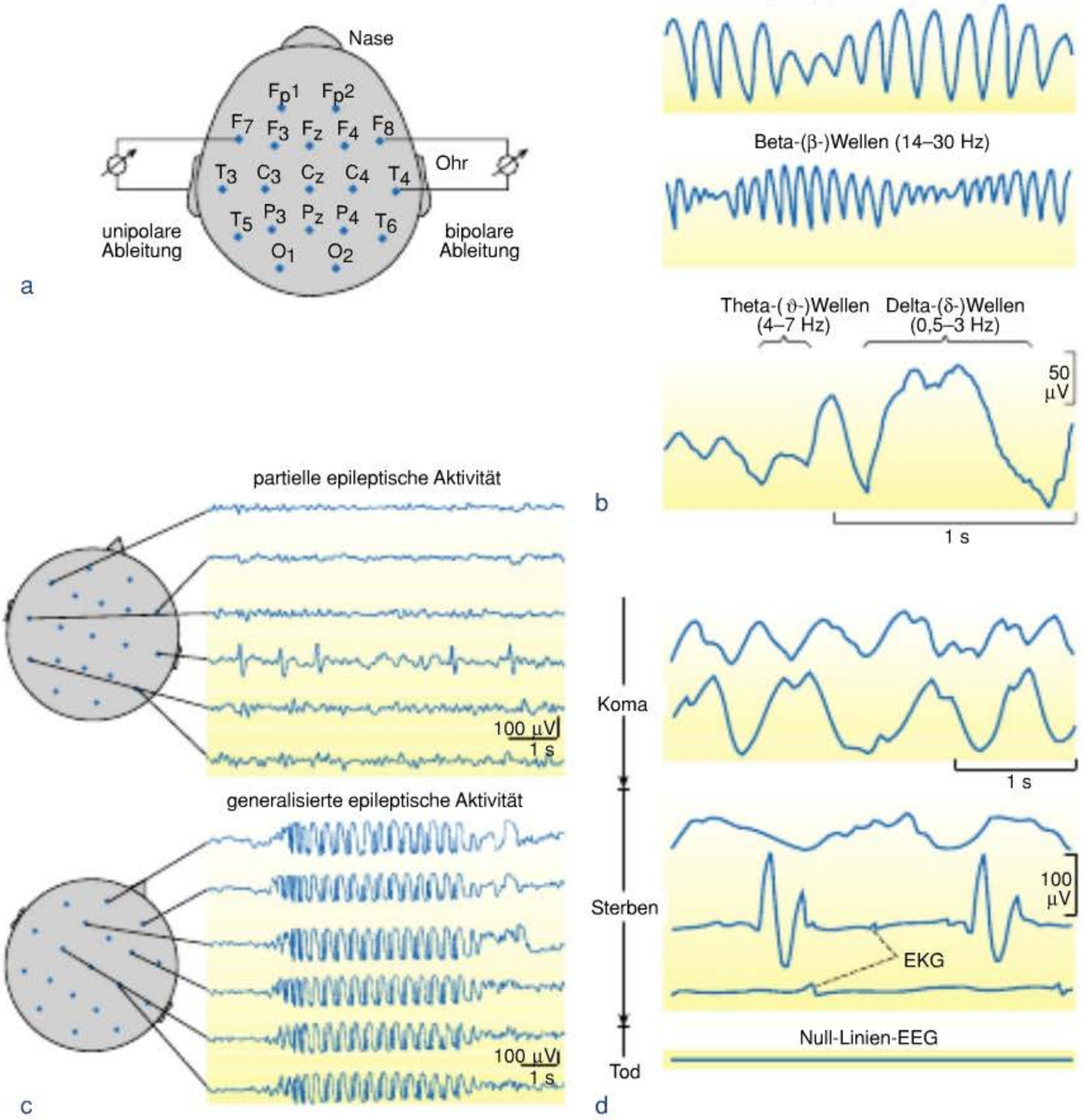


Abb. 5.4 Elektroenzephalogramm (EEG) des Menschen.
a Ableitungsschema mit den internationalen Bezeichnungen der Elektroden. Schematische Darstellung von unipolarer und bipolarer Ableitung.
b Frequenzbänder des EEG, s. a. ➤ Tab. 5.1 [5.1].
c EEG bei epileptischer Aktivität, oben = scharfe Wellen, unten = Spitze-Welle-Komplexe (Spikes and Waves) [5.2].
d Erlöschen der EEG-Tätigkeit beim Sterben.

Tab. 5.1 Frequenzbänder des EEG beim Menschen.

Wellen	Frequenz	Bezug zum Reifungsgrad	Bezug zum Aktivitätsniveau
α-Wellen	8–13/s	Jugendliche und Erwachsene	inaktiver Wachzustand bei geschlossenen Augen
β-Wellen	14–30/s	Jugendliche und Erwachsene	Wachzustand bei geöffneten Augen
ϑ-Wellen	4–7/s	Säuglings- und Kleinkindalter	Übergang vom Wachzustand zum Schlaf beim Erwachsenen
δ-Wellen	0,5–3/s	Säuglings- und Kleinkindalter	Tiefschlaf (alle Altersstufen)

ne EEG (bis zu 100 µV). Um die oft vom spontanen EEG verdeckten evozierten Potenziale hervorzuheben, bietet es sich an, „EEG-Epochen" (wiederholte EEG-Messungen) zu mitteln, die mit dem sensorischen Reiz synchronisiert sind (sog. Average-Verfahren, ➤ Abb. 5.5). Da das zunächst dominierende spontane EEG in seiner zeitlichen Beziehung zum Reiz zufällig verteilt ist, die evozierten Potenziale dagegen in strenger zeitlicher Beziehung zum Reiz ablaufen, wird das spontane EEG bei der Mittelung der „EEG-Epochen" zunehmend kleiner. Die evozierten Potenziale, die mit konstanter Latenz und konstanter Form auf den Reiz folgen, werden durch die Mittelung dagegen stetig größer. Durch diese Technik der Mittelung ist es auch möglich, evozierte Potenziale zu erfassen, die weitab von der Hirnrinde, z. B. im Hirnstamm, generiert werden (Far Field Potentials).

Typische evozierte Potenziale In Abhängigkeit vom Ort der sensorischen Reizung sind die evozierten Potenziale durch charakteristische Latenzen, Formen und Amplituden gekennzeichnet (➤ Abb. 5.6).

Klinik Evozierte Potenziale

Veränderungen der Latenzen sowie der Formen und Amplituden der evozierten Potenziale weisen auf funktionelle Störungen in den entsprechenden Sinneskanälen hin und sind demzufolge für die klinische Diagnostik bedeutsam. Mithilfe der Ableitung akustisch evozierter Potenziale (AEP) kann man eine Hörstörung schon im Säuglingsalter sowie bei Patienten erkennen, die bei der Diagnostik nicht mitarbeiten können oder wollen. Bei der multiplen Sklerose findet man als eines der ersten Symptome eine charakteristische Verlängerung der Latenz der visuell evozierten Potenziale (VEP).

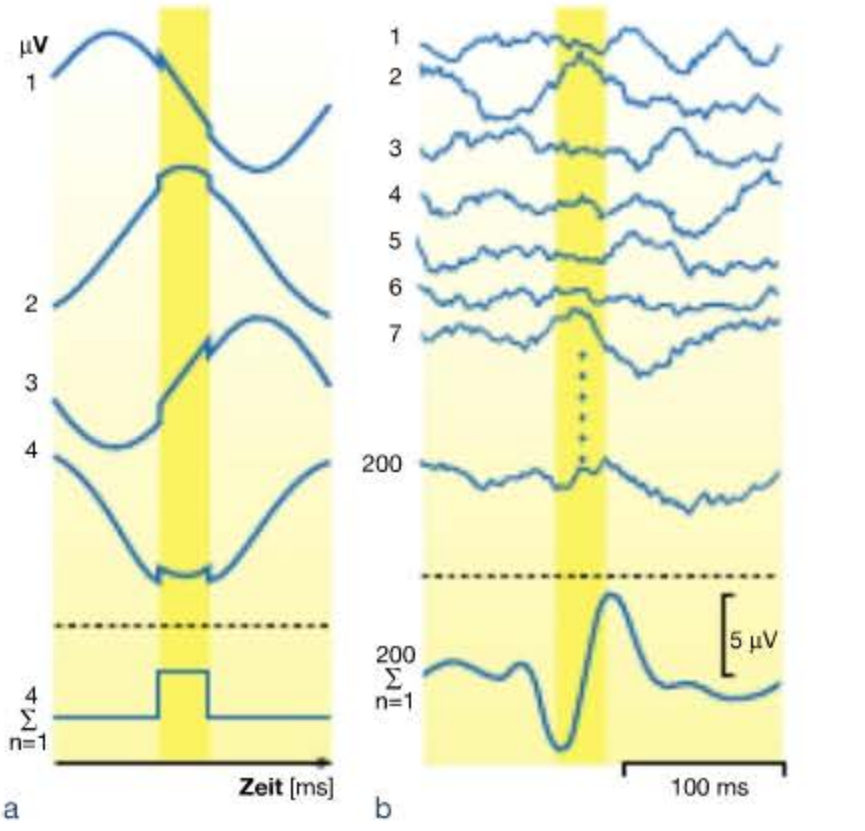


Abb. 5.5 Mittelung von Signalen (Average-Verfahren).
a Sinusschwingungen großer Amplitude, aber ohne konstante zeitliche Beziehung zur Mittelungsperiode (Zeitfenster der Analyse) sind von kleinen rechteckförmigen Signalen überlagert, die mit konstanter Latenz nach Beginn der Mittelungsperiode auftreten. Bei der Summation der Signale 1–4 löschen sich die großen Sinusschwingungen gegenseitig aus, während das kleine Rechtecksignal vergrößert (summiert) abgebildet wird.
b Spontane EEG-Schwankungen großer Amplitude sind von evozierten Potenzialen kleiner Amplitude überlagert, die jeweils durch Lichtblitze zu Beginn der Mittelungsperiode ausgelöst werden. Nach der Summation der Signale von 200 Mittelungsperioden ist das visuell evozierte Potenzial vergrößert dargestellt, während die spontanen, nicht reizkorrelierten Potenziale ausgelöscht sind [5.3].

Langsame ereignisbezogene Potenziale

P 300 Die evozierten Potenziale können eine Gesamtdauer bis in den Sekundenbereich haben. Die Ausprägung ihrer frühen Komponenten (bis ca. 100 ms nach Reizung) hängt vor allem von Intensität und Dauer der Reize ab. Daher werden diese Komponenten auch als exogene oder **reizkorrelierte Potenziale** bezeichnet (➤ Abb. 5.7a). Ihnen folgen Komponenten, die weniger

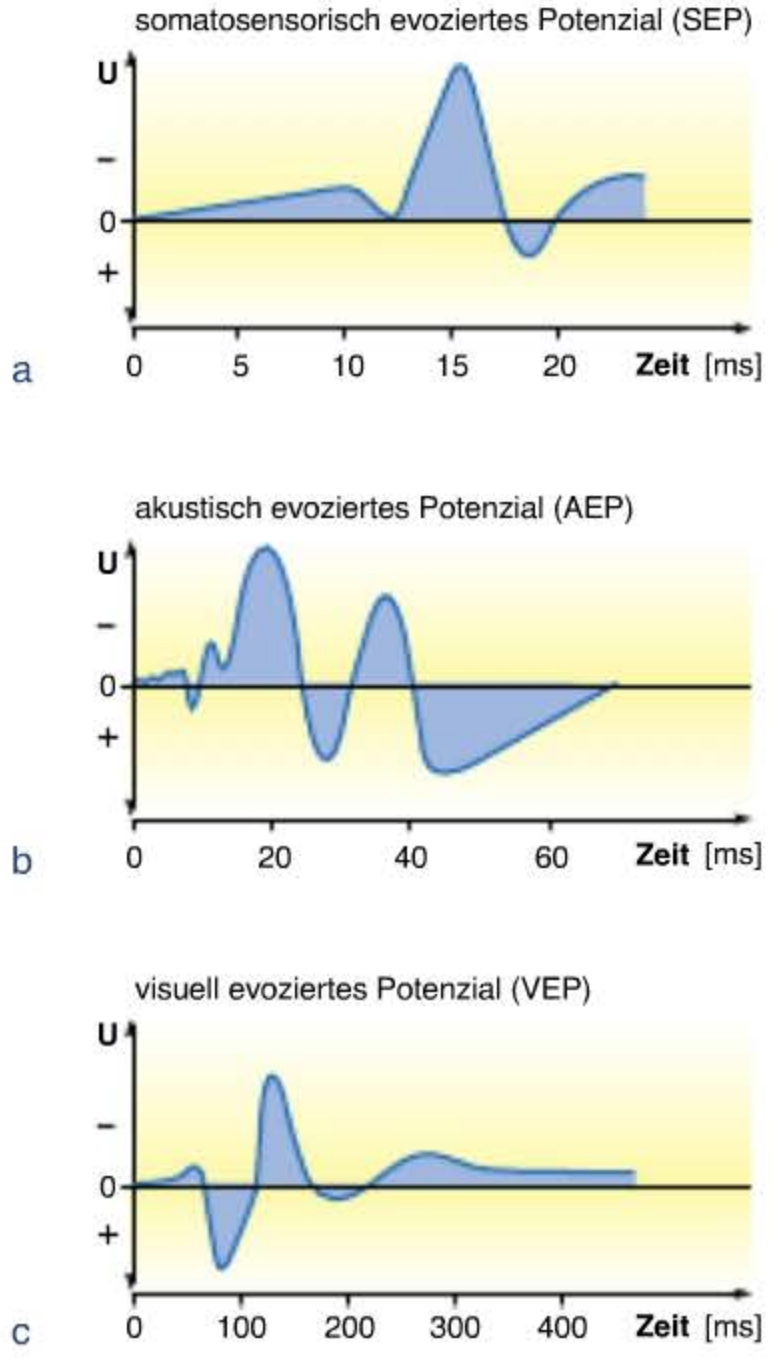
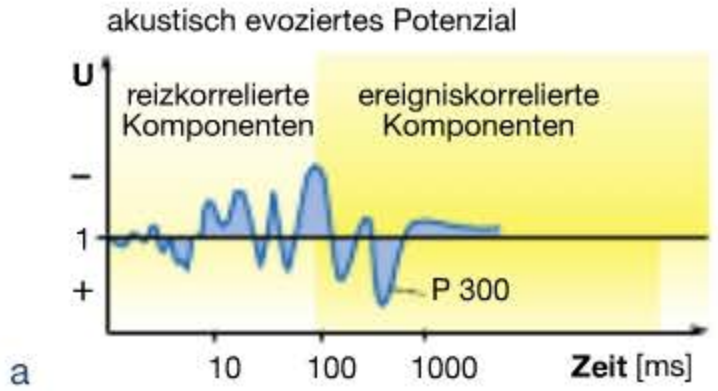


Abb. 5.6 Evozierte Potenziale.
a Somatosensorisch evoziertes Potenzial (SEP) nach Stimulierung eines peripheren Nervs (N. medianus).
b Akustisch evoziertes Potenzial (AEP) nach Aktivierung des auditorischen Systems.
c Visuell evoziertes Potenzial (VEP) nach Stimulierung des visuellen Systems.

von den Reizparametern als von psychologisch erfassbaren Größen abhängen. Dazu zählen Aufmerksamkeit und Erwartung des Reizes. Diese späten Komponenten werden als endogene oder **ereigniskorrelierte Potenziale** bezeichnet (➤ Abb. 5.7a) und kognitiven Prozessen zugeordnet. Die bekannteste dieser späten Komponenten hat an der Schädeloberfläche eine positive Polarität und erscheint etwa 300 ms nach Reizung (sog. P 300). Diese Komponente wird u. a. auch dann generiert, wenn in einer Serie der erwartete Reiz ausbleibt. Damit spiegeln sich in diesen bioelektrischen Signalen gedankliche Verarbeitungsprozesse in den verschiedenen Hirnregionen wider.

MERKE

Ereignisbezogene Potenziale folgen evozierten Potenzialen und werden kognitiven Prozessen wie Aufmerksamkeit und Erwartung des Reizes zugeordnet.



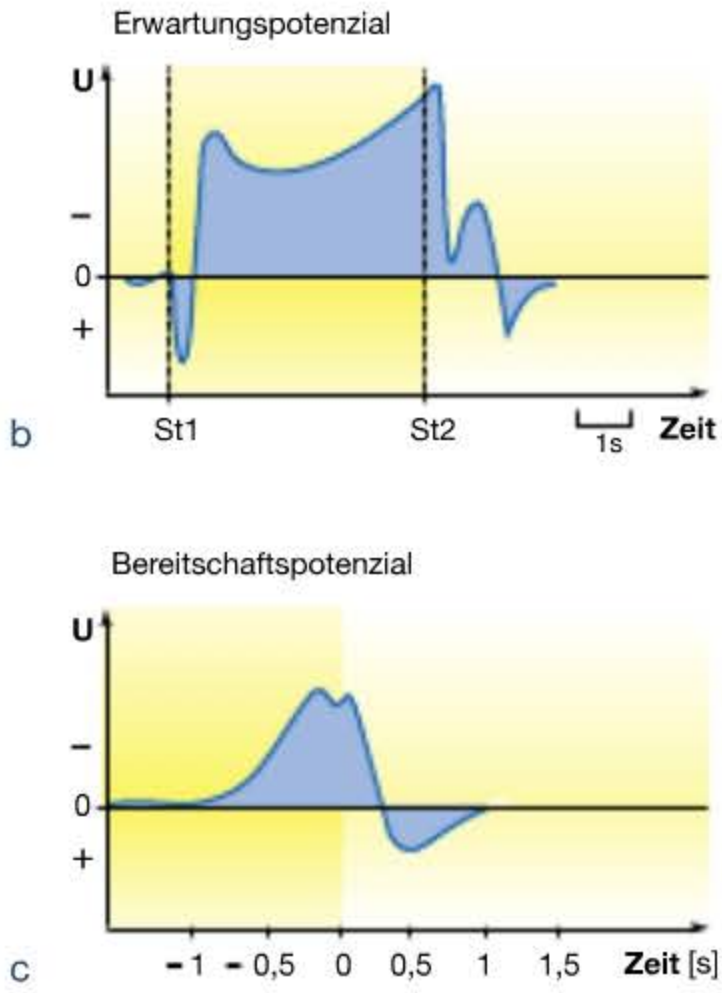


Abb. 5.7 Langsame, ereignisbezogene Potenziale.
a Akustisch evoziertes Potenzial (AEP) mit frühen „reizkorrelierten" und späten „ereigniskorrelierten" Komponenten [5.4].
b Erwartungspotenzial (Contingent Negative Variation, CNV) zwischen St1 (ankündigender Stimulus) und St2 (erwarteter Stimulus).
c Bereitschaftspotenzial der Hirnrinde vor einer Willkürbewegung, die zum Zeitpunkt 0 s (Abszisse) einsetzt.

Erwartungspotenzial, CNV Die endogenen „Verarbeitungsprozesse" in der Hirnrinde werden im Erwartungspotenzial besonders deutlich (Contingent Negative Variation, CNV, ➤ Abb. 5.7b). Diese lang anhaltende Potenzialschwankung entsteht, wenn 2 Reize in einem definierten Abstand immer wieder aufeinanderfolgen. Damit kündigt der 1. Reiz den 2. Reiz an. Die Erwartung des 2. Reizes führt zu einem negativen DC-Potenzial, dessen Amplitude mit dem Erwartungswert des 2. Reizes zunimmt.

Bereitschaftspotenzial Endogene „Verarbeitungsprozesse" in der Hirnrinde lassen sich nicht nur bei sensorischen, sondern auch bei motorischen Vorgängen in Form langsamer Potenzialschwankungen an der Schädeloberfläche erfassen. Führt eine Versuchsperson willkürliche Bewegungen z. B. eines Zeigefingers aus, startet fast eine Sekunde vor Beginn der Bewegung eine langsame negative Potenzialschwankung, die als Bereitschaftspotenzial bezeichnet wird (➤ Abb. 5.7c, ➤ Kap. 4.3.1). Je komplexer die Bewegung ist, desto früher beginnt das Bereitschaftspotenzial und desto größer ist seine Amplitude.

5.1.2 Ergänzende Untersuchungsmethoden

In den letzten Jahren sind nichtinvasive Untersuchungstechniken entwickelt worden, die die EEG-Diagnostik ergänzen und zur Funktionsanalyse zerebraler Strukturen entscheidend beitragen. Zu diesen Techniken gehören:

- das Magnetenzephalogramm (MEG),
- die Magnetresonanztomographie (MRT) und die funktionelle Magnetresonanzbildgebung (Imaging; fMRT),
- das Positronenemissionstomogramm (PET).

MEG

Spezielle, z. B. heliumgekühlte Spulen (in speziell abgeschirmten Räumen) registrieren die extrem schwachen Magnetfeldänderungen (➤ Abb. 5.1), die durch die Bewegungen der (insbesondere im Intrazellulärraum gebündelten) elektrischen Ladungen (➤ Abb. 5.2) und durch die daraus resultierenden Ströme entstehen. Ein Vorteil dieser Technik ist, dass sich lokale Erregungsprozesse besonders in subkortikalen Strukturen räumlich besser auflösen lassen.

MRT und fMRT

Prinzip Das Phänomen der Magnetresonanz beruht darauf, dass Wasserstoffkerne mit ihrer Ladung kleine Magnete sind. Die Ausrichtung dieser Magnete im Körper ist zunächst zufällig. Deshalb ist unser Körper auch nicht magnetisch. Wirkt nun – wie bei der MRT bzw. einem fMRT – ein starkes Magnetfeld auf den Körper, richten sich die Kerne in diesem Feld aus. Dabei drehen sie sich wie Kreisel um die eigene Achse, was als Kernspin bezeichnet wird. Durch radiofrequente Pulse werden die Magnetachsen der Atome immer wieder verdreht. Die

Resonanzschwingungen und die Relaxierung der Wasserstoffkerne nach Ende der Pulse werden von einem Spulensystem empfangen, verstärkt und von einem Computer ausgewertet. Das Resonanzverhalten der schwingenden Kerne hängt von den chemischen Bausteinen ihrer Umgebung ab. So kann man von den abgestrahlten radiofrequenten Signalen auf die Zusammensetzung und Form des Gewebes schließen.

Untersuchung Um die Untersuchung durchzuführen, wird der Patient auf einer Liege in eine Röhre geschoben, in der ein starkes Magnetfeld erzeugt wird. Das MRT liefert Schnittbilder z. B. vom Gehirn in jeder Ebene (➤ Abb. 5.8).

T1-, T2-Wichtung Je nach Abfolge der magnetischen Pulssequenzen werden von den Geweben unterschiedliche Signale abgestrahlt. Bei der sog. T1-Wichtung ergeben Flüssigkeiten im Bild nur schwache Signale, bei der T2-Wichtung jedoch starke.

Bedeutung Insgesamt übertrifft das **MRT** den Detailreichtum normaler Computertomogramme erheblich. Es hat zudem den Vorteil, ohne Röntgenstrahlen auszukommen. Durch geeignete Auswerteverfahren können u. a. Flussgeschwindigkeiten in größeren Gefäßen und minderdurchblutete Gewebeabschnitte ebenso dargestellt werden wie Ödembildungen, Entzündungen und Tumoren. Mit Kontrastmittel lassen sich regionale Durchblutungsänderungen und Störungen der Blut-Hirn-Schranke sichtbar machen. Auch das Verhältnis von Hämoglobin- zu Oxyhämoglobingehalt kann durch diese Technik erfasst werden.

Die **funktionelle MRT** beruht darauf, dass bei einer veränderten Aktivität der Hirnrinde, z. B. bei Verhaltensänderungen, Lernprozessen und/oder Sinnesaktivitäten, auch die Durchblutung und der Sauerstoffverbrauch der jeweiligen Hirnregion verändert sind. Damit erlaubt das fMRT Rückschlüsse darauf, welche Hirnstrukturen bei der Sprachbildung, der Gesichtererkennung usw. beteiligt sind. So wird diese Technik zu einem wichtigen Hilfsinstrument für die Neurowissenschaften (s. a. ➤ Kap. 2.8).

PET

Prinzip Mit dem nuklearmedizinischen Verfahren der PET (➤ Abb. 5.9) lassen sich wie beim CT und beim MRT Schnittbildserien anfertigen. Das PET nutzt die γ-Strahlung, die nach der Verbindung von Positronen und Elektronen entsteht. Diese Strahlung wird gemessen und durch einen Computer in ein Bild umgerechnet. Mit geeigneten Tracern lassen sich aus allen Gehirnebenen Schnittbilder erstellen, die z. B. Regionen mit erhöhtem Glucosebedarf sichtbar machen. Bei dieser Untersuchung wird ausgenutzt, dass auch der Positronenstrahler ^{18}Fluor-Desoxy-Glucose von aktiveren Zellen verstärkt aufgenommen wird. Nach der Phosphorylierung kann das 6-Phosphat-Fluor-Desoxy-Glucose-Molekül aber weder weiter abgebaut werden noch die Zelle verlassen. Damit spiegeln die Konzen-

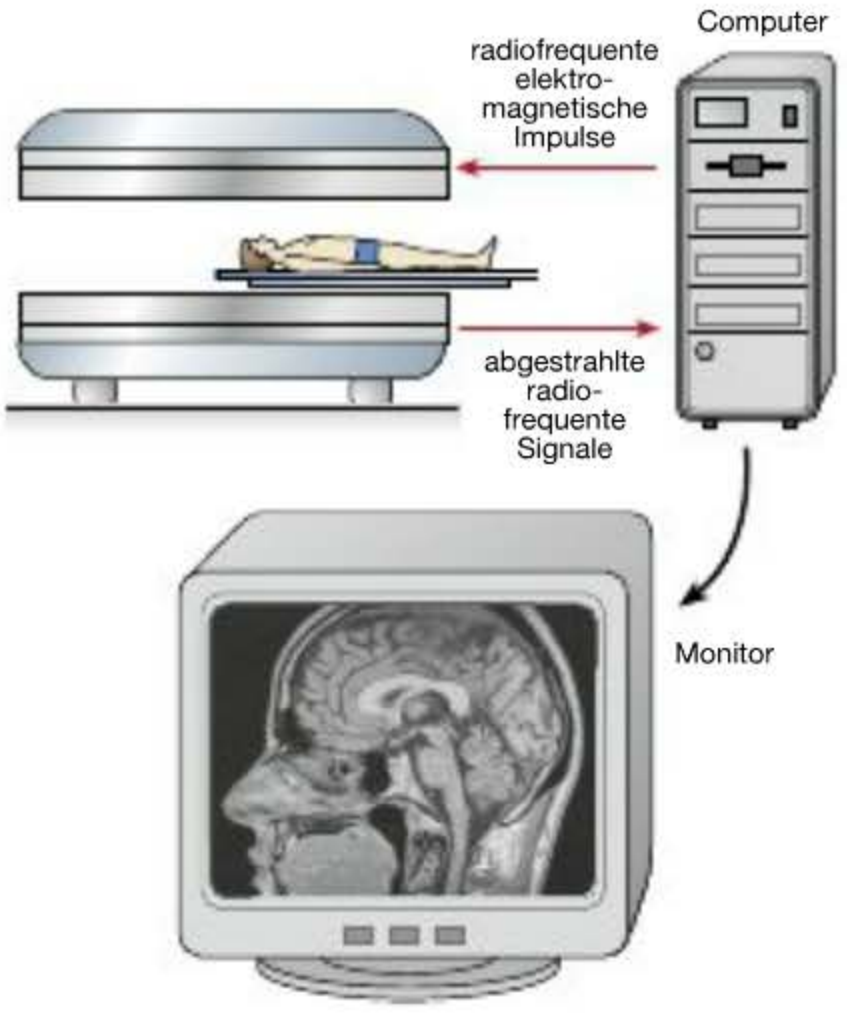


Abb. 5.8 Magnetresonanztomographie (MRT). Elemente der Bildentstehung (Schema). Mit den erhaltenen Daten können Schnittbilder in jeder Ebene errechnet werden, hier z. B. ein medianer Sagittalschnitt durch den Schädel.

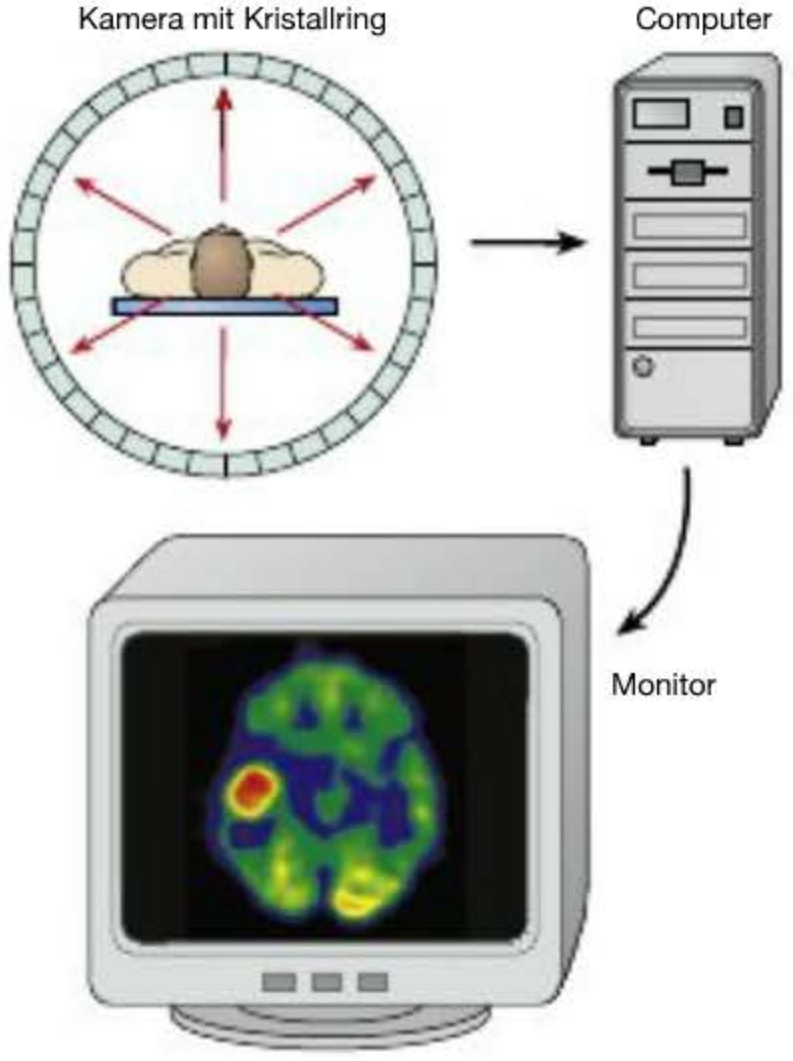


Abb. 5.9 Positronenemissionstomogramm (PET). Elemente der Bildentstehung (Schema). Nach Injektion von ^{18}Fluor-Desoxy-Glucose kann sich z. B. bei einem Patienten mit Hirntumor ein roter runder Bezirk nachweisen lassen, der die verstärkte Anreicherung der markierten Glucose im Tumor anzeigt.

tration dieses Tracers und seine gesteigerte Strahlung die Glucoseverbrauchsrate wider. Weitere Positronenemitter sind ^{15}O, ^{11}C und ^{13}N. Mit diesen Isotopen lassen sich körpereigene Stoffe oder Pharmaka naturidentisch markieren.

Bedeutung Mit der PET können regionale zerebrale Blutflüsse und Sauerstoffverbrauchsraten gemessen werden. Auf diesem Weg lassen sich Hirnfunktionen präzise bestimmten Hirnstrukturen zuordnen. Darüber hinaus kann mit diesem Verfahren die Rezeptordichte z. B. für Transmitter u. a. bestimmt werden (s. a. ➢ Kap. 2.8).

ZUSAMMENFASSUNG

EEG

Das EEG gehört zu den sog. *Feld*potenzialen, die im Gegensatz zum Membranpotenzial (intrazelluläre Ableittechnik) aus dem Um*feld* von Nervenzellen abgreifbar sind (extrazelluläre Ableittechnik). Sie entstehen an langgestreckten neuronalen Strukturen durch lokal begrenzte Änderungen des Membranpotenzials (z. B. EPSP, IPSP), die zu Potenzialgefällen entlang der Struktur zwischen den Stellen mit und ohne Änderung des Membranpotenzials und zu entsprechenden extrazellulären Ausgleichströmen führen. Diese extrazellulären Ströme generieren am Widerstand des Extrazellulärraums (feine Spalten!) die Feldpotenziale.

Das EEG wird vom Schädel des Menschen mit Elektroden abgeleitet. Elektroden, die in enger Nähe zum Entstehungsort der Feldpotenziale lokalisiert sind, werden als differente, diejenigen, die weiter entfernt liegen, als Bezugs-, Referenz- oder indifferente Elektroden bezeichnet. Die Ableitung über 2 differente Elektroden nennt man bipolar, die über 1 differente und 1 indifferente Elektrode unipolar.

Das EEG läuft in Form von Wellen ab (sog. spontanes EEG), bei denen man verschiedene Frequenzbänder unterscheiden kann. α-Wellen: 8–13/s (Wachzustand, geschlossene Augen), β-Wellen: 14–30/s (Wachzustand, offene Augen), ϑ-Wellen: 4–7/s und δ-Wellen: 0,5–3/s (beide: Schlaf, Narkose). Epileptische Anfälle sind durch Spitzenpotenziale oder Spitze-Welle-Komplexe gekennzeichnet, der Hirntod geht mit einem Null-Linien-EEG einher.

Wird ein Sinneskanal gereizt, treten im spontanen EEG dem Reiz zugeordnete kleine Wellen auf, die durch Mittelwertsbildung (Average-Verfahren) sichtbar gemacht werden können. Diese (durch den Reiz) evozierten Potenziale bezeichnet man nach dem Sinneskanal, der gereizt wurde: somatosensorisch evozierte Potenziale (SEP), akustisch evozierte Potenziale (AEP), visuell evozierte Potenziale (VEP). Nach den evozierten Potenzialen (reizkorrelierte Komponenten) treten noch spätere Wellen auf, die mit der Informationsverarbeitung durch das Gehirn in Beziehung stehen (ereigniskorrelierte Komponenten, z. B. positive Welle mit einer Latenz von 300 ms = P 300).

Weitere Untersuchungsmethoden

Zur Funktionsanalyse des Gehirns stehen weitere Techniken zur Verfügung.

- Magnetenzephalogramm (MEG): Registrierung von Magnetfeldern, die durch die Ausgleichsströme (s. o.) entstehen. Im Vergleich zum EEG erlaubt es die bessere räumliche Auflösung von Erregungsprozessen in subkortikalen Strukturen.
- Funktionelle Magnetresonanzbildgebung (fMRT) und Magnetresonanztomographie (MRT): Sie ermöglicht die präzise Zuordnung von Hirnstrukturen und Hirnfunktionen.
- Positronenemissionstomographie (PET): Nach Gabe von Tracern lassen sich u. a. der Hirnstoffwechsel und die Dichte von Rezeptoren für Transmitter darstellen.

Fragen

Welche Prozesse spiegeln evozierte und ereigniskorrelierte Potenziale im Elektroenzephalogramm wider?
Denken Sie bei der Beantwortung an:

- Auslösung und Darstellung der evozierten und ereigniskorrelierten Potenziale,
- Typen evozierter Potenziale,
- Typen ereigniskorrelierter Potenziale,
- Parameter, die die Ausprägung evozierter und ereigniskorrelierter Potenziale bestimmen.

066 IMPP-Fragen

5.2 Schlaf-Wach-Rhythmus

D. Bingmann, R. Köhling

Kasuistik

Stefan, der seit Jahren an Bluthochdruck leidet und mit einem blutdrucksenkenden Medikament behandelt wird, klagt bei seinem Hausarzt über Schlaflosigkeit. Der Arzt verschreibt ein Schlafmittel. Zunächst findet der Patient wieder seinen Schlaf. Mit der Zeit verliert das Hypnotikum aber seine Wirksamkeit. Stefan wendet sich an einen anderen Arzt, der noch einmal eine genaue Anamnese erhebt. Dabei ergibt sich, dass die Schlaflosigkeit aufgetreten ist, als dem Patienten zur Senkung seines zu hohen Blutdrucks zum ersten Mal Reserpin in hoher Dosierung verschrieben wurde. Der Arzt vermutet einen Zusammenhang zwischen der Schlafstörung und der Reserpin-Behandlung. Daher wechselt er das blutdrucksenkende Mittel. Nach einigen Wochen bestellt er Stefan zu einer Nachuntersuchung ein und erfährt von ihm, dass er nun auch wieder ohne Hypnotika schlafen kann.

Geprüft von Prof. Dr. M. Michel, AMC, Afd. Pharmacologie & Farmacotherapie, Amsterdam.

Zur Orientierung

Die Aktivität vieler Neurone des ZNS ändert sich periodisch. Das äußert sich u. a. im Schlaf-Wach-Rhythmus, aber auch in Schwankungen des Wachniveaus und der Schlaftiefe. Alle genannten spontanen Schwankungen sind auf „innere Uhren" zurückzuführen. Oszillationen der Schlaftiefe, die den Schlafverlauf charakterisieren, lassen sich durch Bestimmungen der Weckreizschwellen erfassen. Sie spiegeln sich aber auch in typischen EEG-Mustern wider, nach denen Schlafstadien definiert werden. So nimmt die Frequenz des EEG im orthodoxen Schlaf mit zunehmender Schlaftiefe ab. Im paradoxen Schlaf ähnelt das EEG dagegen dem eines wachen Menschen. Gleichzeitig ist dabei aber die Weckschwelle hoch und der Muskeltonus besonders niedrig. In diesem Schlafstadium treten schnelle, ungerichtete Augenbewegungen (Rapid Eye Movements) auf, nach denen dieses Stadium auch als REM-Schlaf bezeichnet wird.

Auch in der Wachphase ist die Leistungsbereitschaft des Menschen periodischen Schwankungen unterworfen. So besteht in der Regel eine maximale Leistungsfähigkeit in den frühen Morgenstunden und am späten Nachmittag. Ein erstes Leistungstief tritt gegen Mittag und ein zweites, ausgeprägtes Leistungstief kurz nach Mitternacht auf. Diesem zweiten Leistungstief entgehen wir in der Regel durch den Schlaf, in dem „Erholungsprozesse" die Leistungsbereitschaft wiederherstellen. Das ZNS hat die Aufgaben, zum einen Schlaf einzuleiten und so lange aufrechtzuerhalten, dass eine ausreichende Erholung möglich ist. Zum anderen soll es den Schlaf möglichst nachts eintreten lassen.
Zum besseren Verständnis des Schlafs sind verschiedene Teilaspekte zu analysieren. So sind neben der Phänomenologie des Schlafs die Fragen nach den Mechanismen, die zum Schlaf führen, und nach der Rhythmogenese der Schlaf-Wach-Periodik von Bedeutung.

5.2.1 Phänomenologie des Schlafs

Charakteristische Veränderungen im Schlaf

Verringerte Aufnahmebereitschaft Während des Einschlafens sinkt die Aufnahmebereitschaft des Gehirns für Signale aus der Umwelt, und das Bewusstsein schwindet. Der Kontakt zur Umwelt scheint im Schlaf abgerissen zu sein. Nur noch bedeutungsvolle **Schlüsselreize** erreichen uns. Die Eltern hören z. B. auch im Tiefschlaf das leise Weinen ihres kleinen Kindes, aber nicht den gewohnten Verkehrslärm.
Sinkender Muskeltonus Mit dem Einschlafen sinkt der Muskeltonus. Gleichzeitig steigt die Wahrscheinlichkeit synchroner neuronaler Entladungen, die in dieser Phase oft zu generalisierten Muskelzuckungen (Einschlaf-Kloni) führen.
Dominanz des Parasympathikus Während des Schlafs dominiert der „trophotrope" Parasympathikus, der die Erholung des Organismus fördert:

- Die Pupillen sind eng gestellt (Schlafmiosis),
- die mittlere Herzschlagfrequenz nimmt ab,
- der Gefäßtonus sinkt, und der arterielle Blutdruck nimmt im Mittel ab.

Langsame Atmung Die Atmung ist in der Regel langsam, vertieft und oft unregelmäßig und manchmal durch periodische Zu- und Abnahmen der Atembewegungen gekennzeichnet (Cheyne-Stokes-Atmung; ➔ Kap. 9.6). Nicht selten treten im Schlaf Atempausen auf, die mehr als 15 Sekunden, teilweise bis zu 2 Minuten dauern und sich bis zu 100-mal in der Stunde wiederholen. Bei dieser sog. Schlafapnoe kann der Sauerstoffpartialdruck im Blut erheblich sinken und Weckreaktionen auslösen. Dann erreichen diese Patienten oft keinen erholsamen Tiefschlaf und klagen am Tag über Müdigkeit.
Wechselnde Schlaftiefe Der im Schlaf veränderte Atemrhythmus ist zum Teil auf eine Verminderung des Atemantriebs durch CO_2 zurückzuführen (➔ Kap. 9.6). Damit steigt der CO_2-Partialdruck im Organismus mit zunehmender Schlaftiefe an. Daher lässt sich der endexspiratorische CO_2-Gehalt der Atemluft als ein Maß für die Schlaftiefe verwenden. Ein weiterer Anhaltspunkt für die Schlaftiefe ergibt sich aus der Bestimmung der Intensität von Sinnesreizen, die zur Unterbrechung des Schlafs erforderlich ist. Beide Verfahren zeigen, dass die Schlaftiefe während des Schlafs periodisch schwankt.

Klinik Apnoe
Treten im Schlaf mehr als 10 Atempausen von mindestens 10 Sekunden Dauer pro Stunde auf, so definiert dies eine Schlafapnoe, die u. U. behandelt werden muss (s. a. ➔ Kap. 9.6).

Schlafstadien

Einteilung nach EEG-Aktivität Mit zunehmender Schlaftiefe ändert sich die neuronale Aktivität und damit das EEG in charakteristischer Weise (➔ Kap. 5.1.1). Da EEG-Ableitungen den Schlaf von Probanden in der Regel nicht beeinträchtigen und so der gesamte Schlafverlauf registriert werden kann, ist das EEG heute das wichtigste Hilfsmittel zur Analyse des normalen und des gestörten Schlafs. Anhand des EEG ist der Übergang zum Schlaf nachzuweisen, weil der α-Rhythmus verschwindet, der bei geschlossenen Augen typisch für den entspannten Wachzustand des Erwachsenen ist, und es lassen sich 4 Schlafstadien unterscheiden (➔ Abb. 5.10a, ➔ Tab. 5.2).
Orthodoxer und paradoxer Schlaf Die Schlafphasen, in denen die mittlere EEG-Frequenz mit zunehmender Schlaftiefe abnimmt, werden auch als „slow-wave-sleep" oder als „**orthodoxer Schlaf**" bezeichnet. Demgegenüber erinnert das EEG des „**paradoxen**" Schlafs mit frequenten Potenzialschwankungen geringer Amplitude an das eines wachen Menschen (➔ Abb. 5.10a), während der Schlaf besonders tief ist. Diese Schlafphase wird daher auch als „fast-wave-sleep" bezeichnet. Der Muskeltonus ist in dieser Phase über weite Strecken völlig erloschen. Die Atoniephasen werden u. U. durch kurze Zuckungen insbesondere der Gesichtsmuskulatur unterbrochen. Darüber hinaus treten Sekunden dauernde, richtungslose rasche Augenbewegungen auf, die als Rapid Eye Movements **(REM)** der paradoxen Schlafphase den Namen REM-Schlaf eingebracht haben. In Analogie hierzu wird der orthodoxe Schlaf auch als Non-REM-(**NREM**-)Schlaf bezeichnet.

MERKE
Orthodoxer Schlaf = NREM-Schlaf = „slow-wave-sleep"; paradoxer Schlaf = REM-Schlaf = „fast-wave-sleep".

Während des paradoxen Schlafs verändern sich zahlreiche vegetative Funktionen (➔ Tab. 5.3). So steigen die Herzschlagfrequenz und der Blutdruck an. Die Atmung ist beschleunigt, und Peniserektionen treten auf. Die Hirndurchblutung, die während des (orthodoxen) NREM-Schlafs in der Regel um et-

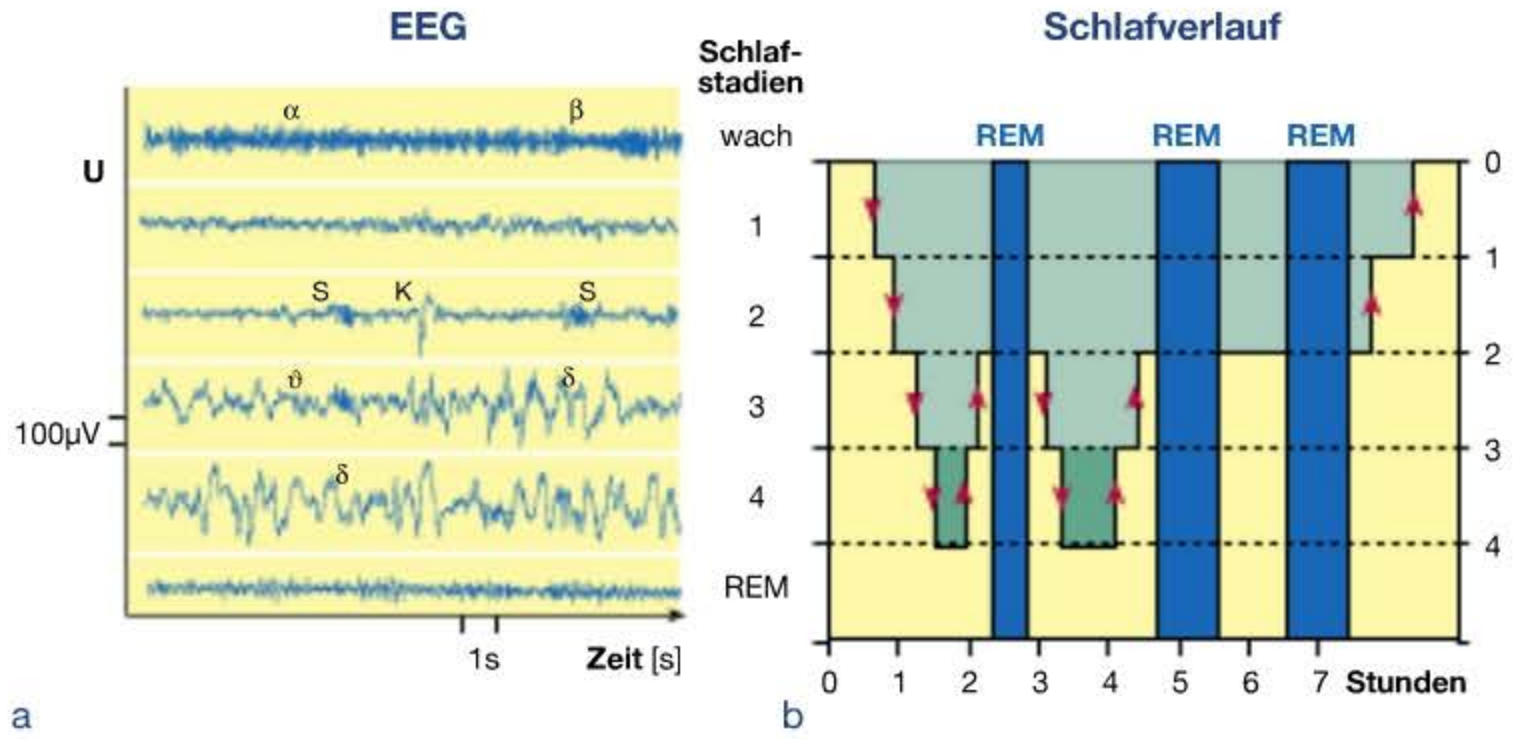


Abb. 5.10 Elektroenzephalogramm (EEG) im Schlaf und Schlafverlauf.
a EEG-Registrierungen im Wachzustand, während der Schlafstadien 1–4 und im REM-Schlaf. Mit α, β, ϑ, δ sind die charakteristischen EEG-Frequenzen der Stadien gekennzeichnet; S = Schlafspindeln, K = K-Komplex (EEG-Kurven, registriert von Dr. I. Moraidis, Schlaflabor der Ruhrlandklinik, Universitätsklinik Essen, Leiter Prof. Dr. H. Teschler).
b Schlafverlauf. Die Schlafstadien 1–4 werden mehrfach durchlaufen. Paradoxe Schlafphasen mit Rapid Eye Movements (REM-Phasen) unterbrechen die orthodoxen Schlafphasen etwa alle 90 Minuten.

5

Tab. 5.2 Schlafstadien anhand des EEG.

Stadium	Schlaftiefe	EEG-Kennzeichen
1		• β-Wellen geringer Amplitude • ϑ-Wellen
2	leichter Schlaf	• Schlafspindeln: rasche Potenzialschwankungen, deren Amplituden spindelförmig an- und abschwellen • K-Komplexe: bi- oder polyphasische Komplexe, die wie Schlafspindeln etwa 1 s dauern und hohe Amplituden aufweisen; sie sind Ausdruck synchroner neuronaler Aktivität, z. B. nach akustischen Reizen
3	mittlere Schlaftiefe	• K-Komplexe • ϑ-Wellen • δ-Wellen (in 10–50% der Zeit)
4	Tiefschlaf	• δ-Wellen hoher Amplitude

wa 10% absinkt, steigt während des (paradoxen) REM-Schlafs wieder auf das Ausgangsniveau an. Da Personen, die aus einem REM-Schlaf geweckt werden, häufig von emotionsgeladenen Träumen berichten, während Traumberichte nach dem Wecken aus einem orthodoxen Schlaf seltener und logischer sind, wird der paradoxe Schlaf auch als Traumschlaf bezeichnet. Im NREM-Schlaf dagegen sprechen Menschen häufiger als im REM-Schlaf. Darüber hinaus werden Schlafwandeln und Angstträume von Kleinkindern (Pavor nocturnus) im Rahmen des NREM-Tiefschlafs beobachtet. Daraus ergibt sich insgesamt, dass das Gehirn offensichtlich auch im Schlaf tätig ist.

Tab. 5.3 Charakteristika von REM- und NREM-Schlaf (s. a. ➤ Tab. 9.3).

Kriterium	REM-Schlaf	NREM-Schlaf
vegetative Funktionen	beschleunigt	niedrig
Hirndurchblutung	nach NREM-Schlaf Wiederanstieg auf das Ausgangsniveau	Absinken um 10%
Berichte über Träume	häufig	selten
Sprechen im Schlaf	sehr selten	häufig

MERKE
Schlaf ist nicht als unspezifische Reduktion neuronaler Aktivität aufzufassen und nicht mit dem Zustand der Bewusstlosigkeit während einer Narkose zu vergleichen.

Kernschlaf und Füllschlaf Während eines „gesunden" Schlafs werden Stadien des orthodoxen Schlafs in der Regel 3–5-mal durchlaufen, wobei ein solcher Zyklus in der Regel 90–100 Minuten dauert (➤ Abb. 5.10b). Die ersten beiden Schlafzyklen sind für die Erholung des Organismus besonders wichtig. Sie werden als **Kernschlaf** bezeichnet. Die maximale Schlaftiefe, die während der folgenden Zyklen erreicht wird, nimmt mit zunehmender Schlafdauer ab. Gleichzeitig werden die REM-Phasen zum Schlafende länger. Meist erwacht der Schläfer aus dem REM-Schlaf. Der Schlaf, der dem Kernschlaf folgt, wird als **Füllschlaf** bezeichnet. Er kann über Wochen systematisch verhindert werden, ohne dass wesentliche Funktionsstörungen auftreten.

Schlafdauer Die Dauer des Schlafs und insbesondere die des Tiefschlafs (Stadium 4) nimmt mit zunehmendem Alter ab.

Während ein Baby noch einen Großteil des Tages schläft und seine Schlaftiefe über 2–3 Stunden das Stadium 4 erreicht, kommt ein 70-jähriger Mensch oft mit 6 Stunden Schlaf pro Tag aus, wovon in der Regel weniger als 30 Minuten auf den Tiefschlaf entfallen (➤ Abb. 5.11b). Darüber hinaus vermindert sich der Anteil des REM-Schlafs an der Gesamtschlafdauer. Beim Neugeborenen liegt er noch bei 50%, sinkt bis zum 5. Lebensjahr auf etwa 20%, um dann bis ins hohe Alter konstant zu bleiben (➤ Abb. 5.11b). Der REM-Schlaf ist also vor allem während der Reifung des ZNS ausgeprägt, in der er möglicherweise die für die ontogenetische Entwicklung nötigen bioelektrischen Aktivitätsmuster schafft.

5.2.2 Schlafentstehung

Schlafmechanismen

Strukturen des ZNS Verschiedene Strukturen des ZNS sind an der Generierung des orthodoxen und des paradoxen Schlafs beteiligt (➤ Abb. 5.12):

- Raphekerne des Hirnstamms setzen Serotonin im Schlaf-wach-Rhythmus frei; wird die Serotoninfreisetzung dieser Kerngebiete unterbunden, bleiben orthodoxe und paradoxe Schlafphasen aus.
- Neurone des Nucleus tractus solitarii sind an der Entstehung von orthodoxem Schlaf beteiligt, indem sie das aufsteigende retikuläre Aktivierungssystem (ARAS) hemmen und damit das Wachniveau senken.
- Weitere für den Schlaf wichtige Kerngebiete finden sich im basalen Vorderhirn und im Hypothalamus.

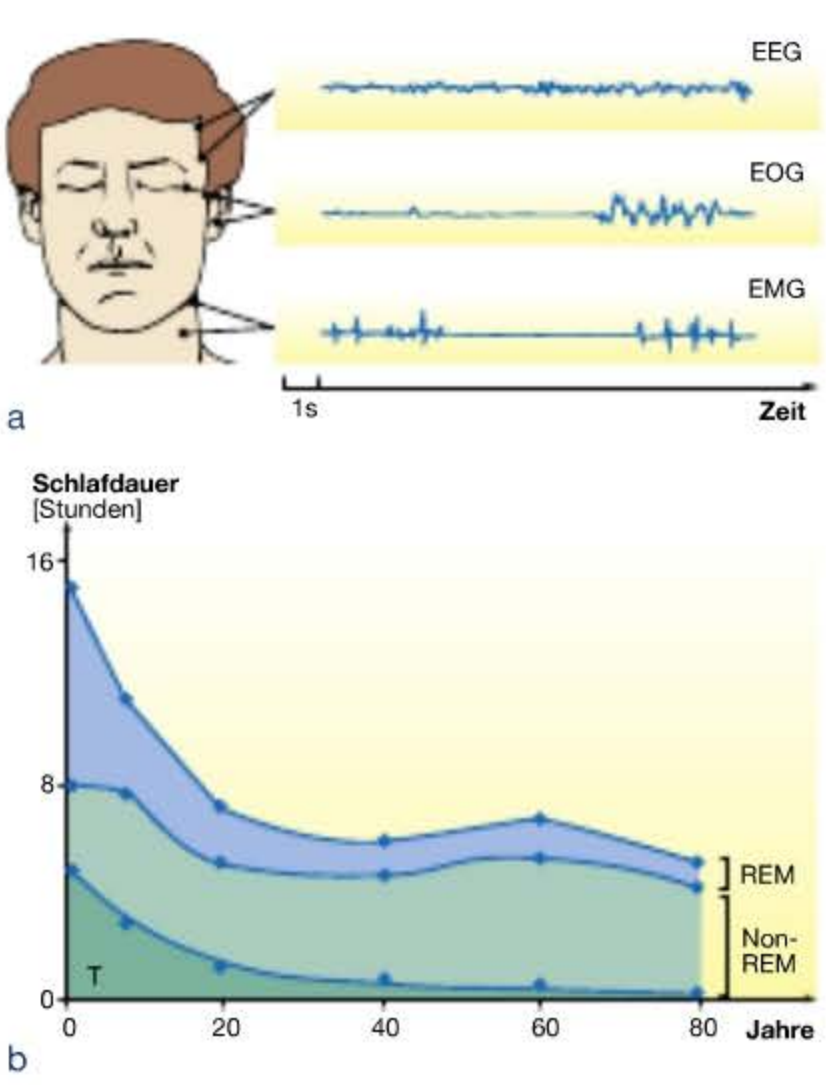


Abb. 5.11 REM-Schlaf.
a Registrierung des EEG, des Elektrookulogramms (EOG) und des Elektromyogramms (EMG) der Nackenmuskulatur beim REM-Schlaf.
b Altersabhängigkeit der Dauer des (paradoxen) REM-Schlafs, des NREM-Schlafs und des Tiefschlafs (T) [5.5].

Klinik Serotonineinfluss auf den Schlaf, Hirntumoren

Serotonineinfluss Da das blutdrucksenkende Pharmakon Reserpin auch Serotonin entspeichert, tritt bei Patienten, die mit hohen Dosen an Reserpin behandelt werden, oft Schlaflosigkeit (Insomnie) auf. Durch den Serotonin-Präkursor Tryptophan kehrt orthodoxer Schlaf u. U. zurück, während der paradoxe Schlaf weiterhin ausbleibt.

Hypothalamustumoren Seit Langem ist bekannt, dass Tumoren im Hypothalamus je nach Lokalisation zu abnormer Schläfrigkeit (Somnolenz) oder Schlaflosigkeit führen können und dass elektrische Reizung der hypothalamischen Area praeoptica im Tierexperiment Schlaf auslöst.

Mediatoren Aus dem Liquor cerebrospinalis sind nach Schlafentzug Peptide isoliert worden, deren Injektion in den Liquorraum von Versuchstieren orthodoxen Schlaf induziert. Inwieweit diese peptidergen Schlaffaktoren – wie das Glucopeptid Faktor S oder das δ-Schlaf induzierende Peptid – spezifisch für die Einleitung und Aufrechterhaltung des Schlafs sind,

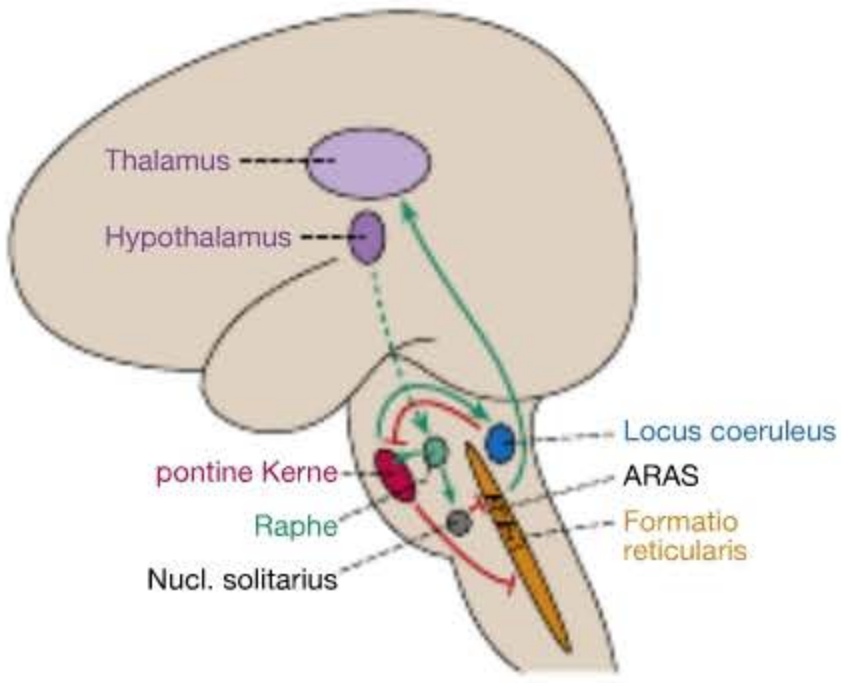


Abb. 5.12 Wichtige Kerngebiete für die Entstehung und Beendigung von NREM- und REM-Schlaf. *Orthodoxer Schlaf* wird regelmäßig mit einer NREM-Phase eingeleitet. An der Einleitung ist der Hypothalamus beteiligt, der Raphekerne im Hirnstamm aktiviert. Sie projizieren einerseits auf die Nuclei solitarii und andererseits auf die pontinen Kerne. Als Transmitter fungiert hier Serotonin. Durch die Aktivität des Nucleus solitarius wird das aktivierende retikuläre aufsteigende System (ARAS) gehemmt und damit die Aktivität des Thalamus und des Neokortex gedämpft. Als Konsequenz tritt orthodoxer Schlaf ein. *Paradoxer Schlaf:* Mit den oben beschriebenen Prozessen steigt die Aktivität in den pontinen Kernen. Neben weiteren Prozessen hemmen diese Kerne im weiteren Verlauf die kaudalen Anteile der Formatio reticularis. Damit kommt es zu der für den REM-Schlaf typischen muskulären Erschlaffung. Beendet wird diese Schlafphase durch eine Hemmung pontiner Kerne durch noradrenerge Neurone des Locus coeruleus, die ihrerseits durch pontine Kerne aktiviert werden (Rückkoppelungshemmung).

ist noch nicht klar. Im lateralen Hypothalamus befinden sich Zellen, die das Neuropeptidhormon orexin (= Hypocretin) enthalten. Orexin steigert den Appetit (griech. orexis = Appetit), fördert das Wachniveau und hemmt den Eintritt in den REM-Schlaf. Wenn die orexinbildenden Zellen z. B. durch neurodegenerative Erkrankungen ausfallen, sinkt der Orexinspiegel im Liquor, und es entwickelt sich eine auffällige Schläfrigkeit (Hypersomnie), die schließlich bei Ausfall von Orexin zur Narkolepsie führt (s. u.), in der die Patienten aus dem Wachsein innerhalb von Sekunden in den REM-Schlaf fallen.

Cholinerge und adrenerge Neurone REM-Schlaf-Phasen lassen sich durch eine doppelseitige Läsion pontiner (paragigantozellulärer) Kerngebiete blockieren. In diesen Kernen wurden cholinerge Neurone identifiziert, die für die Induktion von REM-Phasen bedeutsam sind und über die Formatio reticularis spinale Motoneurone hemmen. Daraus erklärt sich die Muskelatonie während der REM-Phasen. Neben diesen cholinergen „On-Neuronen" des REM-Schlafs wurden noradrenerge Neurone im Locus coeruleus gefunden, deren Aktivität REM-Phasen beendet.

Klinik Kataplexie, Narkolepsie

Ereignen sich REM-Phasen-analoge Episoden im Wachzustand spontan oder nach starken Emotionen, lösen sie einen oft vollständigen Tonusverlust (Kataplexie) und Sekunden bis Minuten dauernde, nicht zu unterdrückende Schlafanfälle aus, die sich im Abstand von ca. 90 Minuten wiederholen können. Dieses Krankheitsbild der Hypersomnie, zu der eine gesteigerte Müdigkeit während des Tages gehört, wird als Narkolepsie bezeichnet. Narkolepsie wird z. B. durch Pharmaka behandelt, die die hemmende Wirkung der adrenergen Locus-coeruleus-Neurone auf die cholinergen REM-On-Neurone verstärken oder die Aktivität dieser REM-On-Neurone direkt unterdrücken.

MERKE

Schlaf wird durch verschiedene, zum Teil weit auseinanderliegende Strukturen eingeleitet. Ein isoliertes Schlafzentrum scheint es nicht zu geben. Daher werden zusätzliche Strukturen für die Synchronisierung der schlafinduzierenden Prozesse und für die Schlafrhythmogenese benötigt.

Rhythmogenese des Schlafs

Suprachiasmatische Nuklei Eine besondere Bedeutung für den Schlaf-Wach-Rhythmus scheinen die paarig, links und rechts der Sagittalebene über dem Chiasma opticum angelegten suprachiasmatischen Nuklei **(SCN)** zu haben. Die Zerstörung dieser Kerne – z. B. durch Tumoren – führt zum Verfall der physiologischen Schlaf-Wach-Periodik: Spontanes Einschlafen und Aufwachen zu adäquaten Zeiten sind erschwert, ohne dass die absolute Schlafdauer verändert ist. Die SCN erhalten über die Kollateralen des Tractus opticus fortlaufend Informationen über die Umwelthelligkeit, die die periodischen bioelektrischen Aktivitätsschwankungen der SCN-Neurone modulieren können (➤ Abb. 5.13). Die Entladungsraten der SCN-Zellen ändern sich aber auch bei konstanter Umgebungshelligkeit periodisch. Sogar nach Trennung vom übrigen ZNS („in vitro") schwankt die Aktivität der Zellen etwa im Tagesrhythmus. Die SCN-Aktivität kontrolliert die Area praeoptica und benachbarte Kerngebiete im Hypothalamus, die u. a. für die Wasseraufnahme, die Körpertemperatur und das Reproduktionsverhalten bedeutsam sind (➤ Kap. 17).

Zirbeldrüse, Melatonin Zwischen den SCN und der Zirbeldrüse bestehen durch ihre Verbindung über Ncl. paraventricularis, Tractus intermediolateralis und schließlich sympathische Fasern aus dem Ganglion cervicale superius enge Beziehungen. Dunkelheit wird der Zirbeldrüse über die genannten Verbindungen signalisiert; als Folge dieses Signals schüttet sie Melatonin aus, das wiederum auf die SCN-Rhythmik und auf andere Oszillatoren rückwirkt. Melatonin dämpft im ZNS die Erregbarkeit und senkt die Körpertemperatur. Die nächtliche Ausschüttung von Melatonin nimmt mit zunehmendem Alter ab. Das könnte erklären, warum alte Menschen Schwierigkeiten haben einzuschlafen. Ein Teil dieser Einschlafstörungen lässt sich tatsächlich durch die Einnahme von Melatonin beheben. Insgesamt sind die SCN-Neurone Generatoren eines im Zellverband synchronisierten Rhythmus, der eine Periodendauer von etwa einem Tag hat und daher als **zirkadiane Rhythmik** bezeichnet wird. Melatonin hilft, die Rhythmen der Umwelt und der komplexen Rhythmusgeber im ZNS zu synchronisieren.

5.2.3 Zirkadiane Rhythmik

Alle Lebewesen sind periodischen Umweltänderungen ausgesetzt, die sich aus der Rotation der Erde um die eigene Achse (Tag-Nacht-Folge) und um die Sonne (Jahreszeitenfolge) ergeben.

Im Verlauf der Evolution hat insbesondere die Tag-Nacht-Periodik den Stoffwechsel vieler Zellen so geprägt, dass sie auch nach Ausschaltung von Helligkeits- und Temperaturschwankungen sowie anderen möglichen „Zeitgebern" der Umwelt ihre Funktionen weiter in einem annähernd 24 Stunden dauernden Rhythmus ändern. Eine solche „frei laufende" zirkadiane Rhythmik ist z. B. bei Leuchtalgen zu beobachten, die auch unter konstanten Laborbedingungen (nahezu synchron) alle 23 Stunden eine besonders große Leuchthelligkeit erreichen. Die Algen verfügen also über einen endogenen Schwingungsgenerator (Oszillator) mit einer Periodendauer von etwa 23 Stunden, der in den verschiedenen Einzellern synchronisierbar ist und dessen Frequenz ebenso von externen Zeitgebern mitgenommen werden kann („entrainment"). Andere Einzeller wie Euglena teilen sich in einem zirkadianen Rhythmus. Einige Mimosenarten öffnen und schließen trotz konstanter Helligkeit ihre Blüten in 25-Stunden-Zyklen.

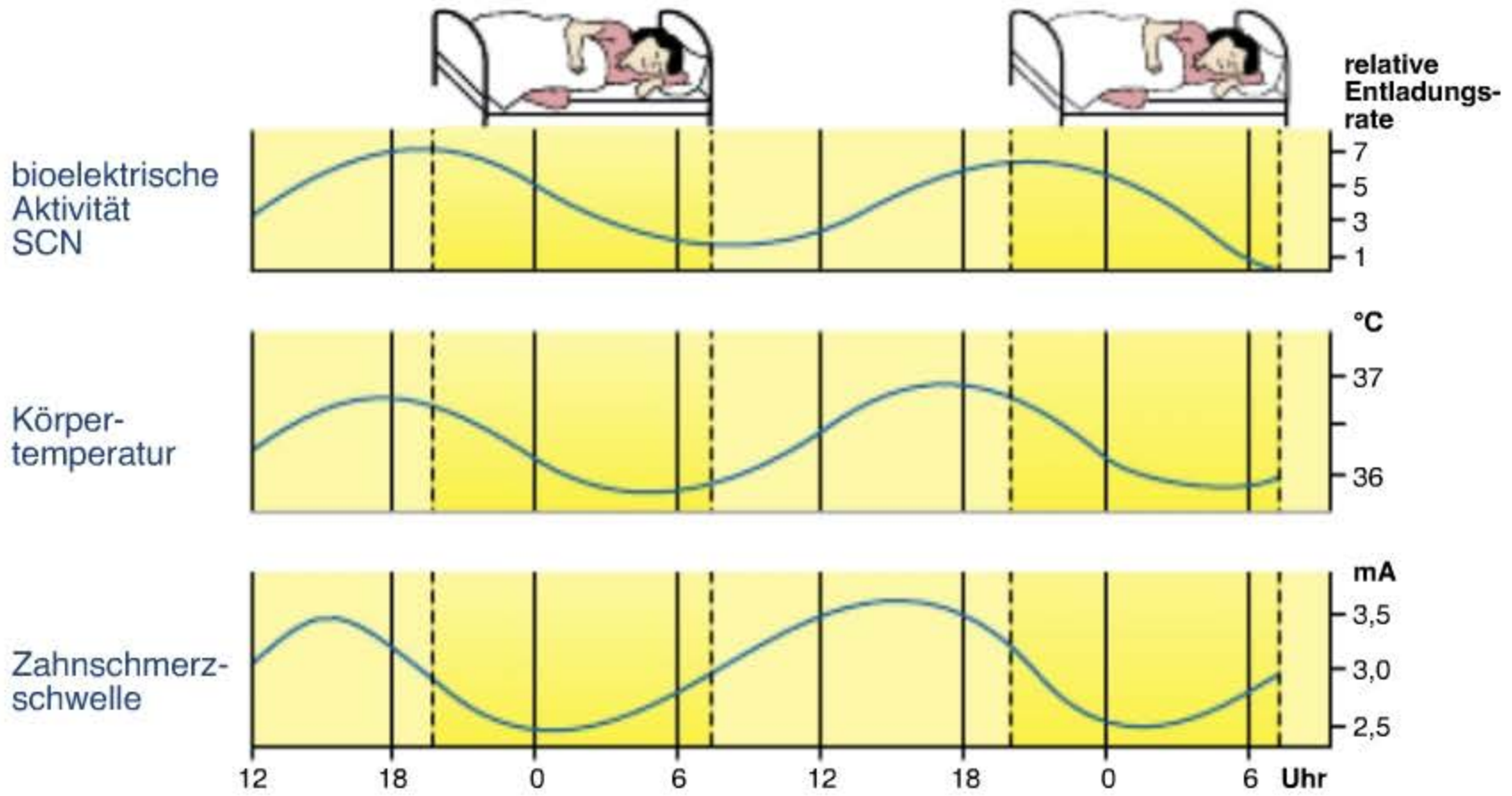


Abb. 5.13 Tägliche Schwankungen der bioelektrischen Aktivität des Nucleus suprachiasmaticus (SCN), der Körpertemperatur und der Zahnschmerzschwelle.

Endogene Oszillatoren und externe Zeitgeber

Im menschlichen Organismus arbeiten zahlreiche **endogene Oszillatoren** nebeneinander, die auch außerhalb des Organismus, z. B. in Zellkulturen, ihre Rhythmik beibehalten, wenn externe Zeitgeber ausgeschaltet sind. Sie beeinflussen unsere Körpertemperatur, die Aufnahme von Nahrung und Flüssigkeiten, die Ausscheidung von Elektrolyten und andere vegetative Körperfunktionen. Zirkadiane Rhythmen spiegeln sich aber auch in der Schmerzempfindung (➤ Abb. 5.13), in der Rechengeschwindigkeit und in Gedächtnisleistungen wider. Wirkt ein **Zeitgeber** auf die verschiedenen zirkadianen Oszillatoren ein, kann er die Frequenz einiger Oszillatoren in geringem Umfang (< 10%) verstellen und sie damit synchronisieren. So sind z. B. die täglichen Aktivitätsphasen der Menschen eng mit Ess- und Trinkrhythmen verknüpft. Diese Rhythmen entstehen im ZNS jedoch in verschiedenen Kerngebieten. Fällt der exogene Zeitgeber weg, kann es sein, dass sich Ess-, Trink- und Aktivitätsrhythmen gegeneinander verschieben, wenn die Wechselwirkung zwischen den verschiedenen Oszillatoren für eine interne Rhythmisierung zu schwach ist.

Die Umwelt beeinflusst die endogenen Rhythmen unterschiedlich stark. So werden die Schlaf-Wach-Zyklen stärker durch externe Zeitgeber moduliert als zirkadiane Schwankungen der Körpertemperatur oder der Natriumausscheidung. Schließlich ist die Wirksamkeit der externen Signale davon abhängig, in welcher Phase sie auf die endogenen Rhythmusgeneratoren wirken.

MERKE

Externe Zeitgeber wirken unterschiedlich stark auf endogene Rhythmen, je nachdem um welchen Rhythmus es sich handelt und in welcher Phase sich der Rhythmus gerade befindet.

Organisation der Schrittmacher

Die unterschiedlichen Oszillatoren sind untereinander und mit Erfolgsorganen (Effektoren; z. B. endokrine Drüsen) verbunden (➤ Abb. 5.14), die ihrerseits auf die Rhythmusgeneratoren zurückwirken. So können komplexe Biorhythmen entstehen, die sich nur schwierig analysieren lassen, und so ist es auch möglich, dass eine erzwungene motorische Aktivität den Schlaf-Wach-Rhythmus der zentralen Oszillatoren verschieben kann.

Schlaf-Wach-Rhythmus Bei den klassischen Versuchen von Aschoff und Wever konnten verschiedene Zeitgeber den Schlaf-wach-Rhythmus mit dem Nacht-Tag-Rhythmus in Einklang bringen. Zu diesen Zeitgebern zählen:

- periodische Helligkeitsschwankungen aufgrund der Tag-Nacht-Folge,
- Kenntnis der Uhrzeit.

Einfluss haben aber vor allem soziale Zeitgeber. Sie ergeben sich z. B. aus dem Lebensrhythmus der Mitmenschen am Arbeitsplatz und in der Familie.

Sind die Versuchspersonen solchen Zeitgebern ausgesetzt, schlafen sie zu der „üblichen" Nachtzeit, und ihr Tag dauert 24 Stunden (➤ Abb. 5.15a). Schaltet man die Zeitgeber aus, indem man die Versuchspersonen isoliert, verlängert sich der erlebte Tag der meisten Versuchspersonen auf etwa 26 Stunden. Bei einigen Menschen wurden sogar Schlaf-Wach-Perio-

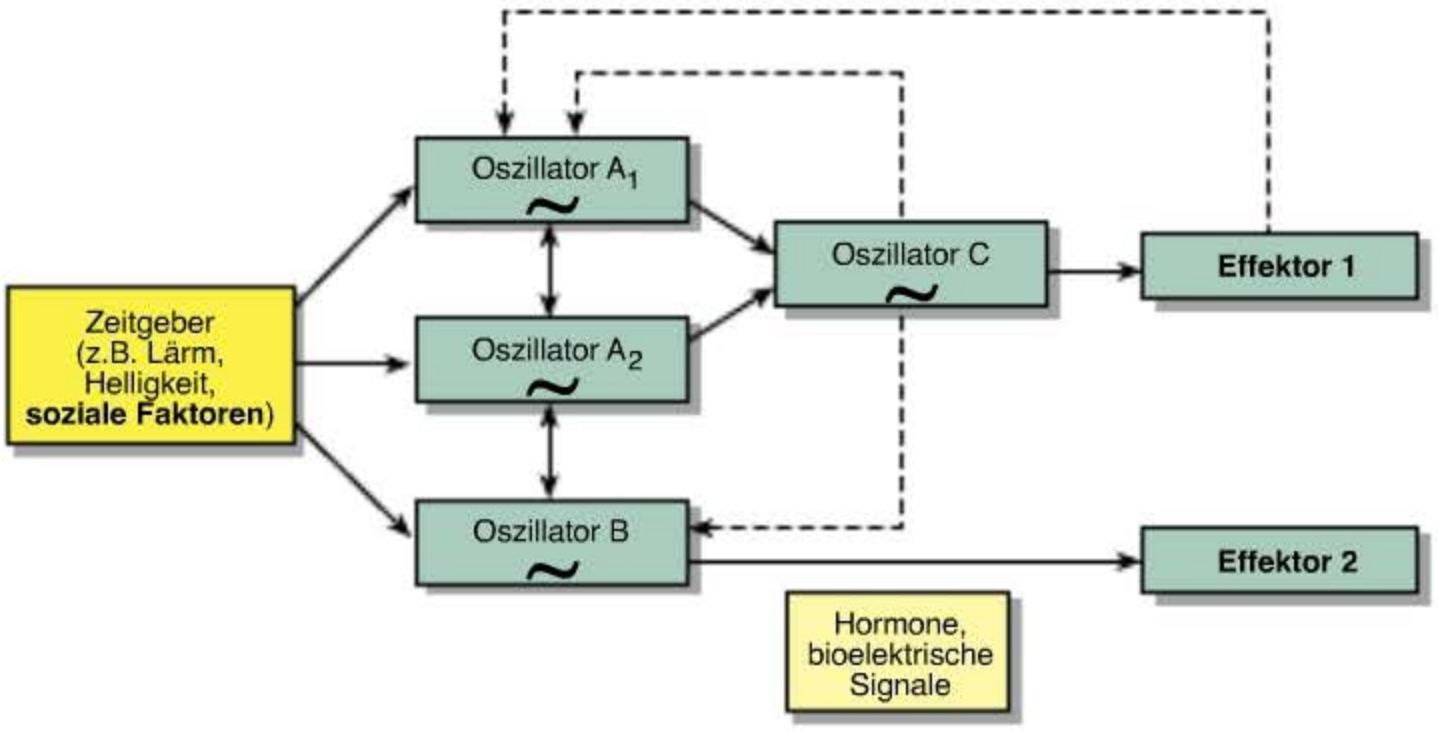


Abb. 5.14 Funktionelle Organisation zirkadianer Schrittmacher. Primäre Oszillatoren (A1, A2 und B), die in unterschiedlichem Umfang von Zeitgebern beeinflusst werden, wirken durch Hormone oder bioelektrische Signale aufeinander, auf sekundäre Oszillatoren (C) oder auf die Effektoren 1 und 2. Sekundäre Oszillatoren und Effektoren beeinflussen rückwirkend die vorgeschalteten Strukturen.

5

den von mehr als 30 Stunden beobachtet. Damit verschob sich ihre Einschlafzeit im isolierten Raum von Tag zu Tag um mehr als 6 Stunden (➤ Abb. 5.15b), ohne dass die Versuchspersonen diese Zeitverschiebungen bemerkt hatten.

Körpertemperatur Die Generatoren, die den Verlauf der Körpertemperatur bestimmen (➤ Kap. 15.2), sind dagegen von Umweltsignalen wie der Umgebungstemperatur relativ unabhängig. Darüber hinaus lässt sich die Periodendauer dieser Generatoren nur auf etwa 27 Stunden verlängern. Dauert die Schlaf-Wach-Periodik nach Ausschaltung der Zeitgeber länger als 27 Stunden, entkoppeln die Körpertemperatur- und die Schlaf-Wach-Rhythmen. Die Körpertemperatur behält z. B. ihre zirkadiane Rhythmik von 24–25 Stunden Dauer bei (➤ Abb. 5.15b), ohne dass diese interne Desynchronisation der beiden Rhythmen von der Versuchsperson bemerkt wird.

Klinik Jetlag, Nachtarbeit

Jetlag Die Abhängigkeit der Schlaf-Wach-Periodik von Zeitgebern wird nicht nur durch ihre Ausschaltung im Experiment deutlich. Sind die Signale der Zeitgeber z. B. nach einem Transatlantikflug zeitlich verschoben, können erhebliche Schlafprobleme, Vigilanzstörungen, Unwohlsein und andere Symptome des „Jetlags" auftreten. Flüge nach Westen, die den Tag künstlich verlängern, führen zu geringeren Diskrepanzen zwischen den verschobenen Zeitgebersignalen und den endogenen Schlaf-Wach-Perioden (die bei den meisten Menschen 25 bis 26 Stunden betragen) als Flüge nach Osten. So führen z. B. Flüge von Europa in die USA in der Regel zu kürzeren und leichteren Jetlag-Symptomen als die Rückflüge. In der Regel dauert es mehr als eine Woche, bis die nach der Rückkehr erneut verschobenen Zeitgeber mit der Schlaf-Wach-Periodik und den anderen Rhythmen wieder resynchronisiert sind. Dauer und Ausmaß der Jetlag-Störungen lassen sich deutlich mindern, wenn die betroffenen Personen ihre Aktivität sofort den neuen Zeitgebern anpassen. Zu dieser beschleunigten Adaptation trägt u. a. bei, dass die Aktivität der Effektoren die zirkadianen Generatoren rückwirkend beeinflusst (s. o.). Ausgiebiger Aufenthalt im Sonnenschein beschleunigt zusätzlich die Verschiebung der Schlaf-Wach-Phasen. Schließlich kann auch die Einnahme von Melatonin das „phase setting" und damit die Resynchronisierung der externen und internen Rhythmen erleichtern.

Nachtarbeit Besonders problematisch kann die zirkadiane Rhythmik für Menschen sein, die nachts arbeiten. Wenn sich ihre sozialen Zeitgeber vor allem aus dem Lebensrhythmus der Familie ergeben, können sie kaum eine Übereinstimmung ihrer „inneren Uhr" und ihres Schlaf-Wach-Rhythmus erreichen. So ist ihr Schlaf nach der Arbeitsschicht in der Regel zu kurz, da die „innere Uhr" sie auf eine ergotrope Phase vorzubereiten sucht. Während der Nachtarbeit sind solche Personen u. U. auf eine trophotrope Phase eingestellt. Die Aufmerksamkeit kann dann so weit herabgesetzt sein, dass z. B. Unfallrisiken erhöht sind. Schließlich können sich unabhängig von Unfallfolgen neben Schlafstörungen weitere erhebliche gesundheitliche Störungen entwickeln, wenn sich die innere Uhr, die uns auf die Möglichkeiten und Risiken der nächsten Stunden vorbereiten soll, über mehrere Tage nicht mit der Umwelt synchronisieren lässt.

5.2.4 Schlafentzug

Kompletter Schlafentzug Menschen können vollständigen Schlafentzug über mehrere Tage ertragen. Sie werden müde, aber ihre Leistungsfähigkeit ist in den ersten 2–3 Tagen kaum verändert. Sinnestäuschungen und Halluzinationen werden erst häufiger, wenn die Probanden länger als 3 Tage daran ge-

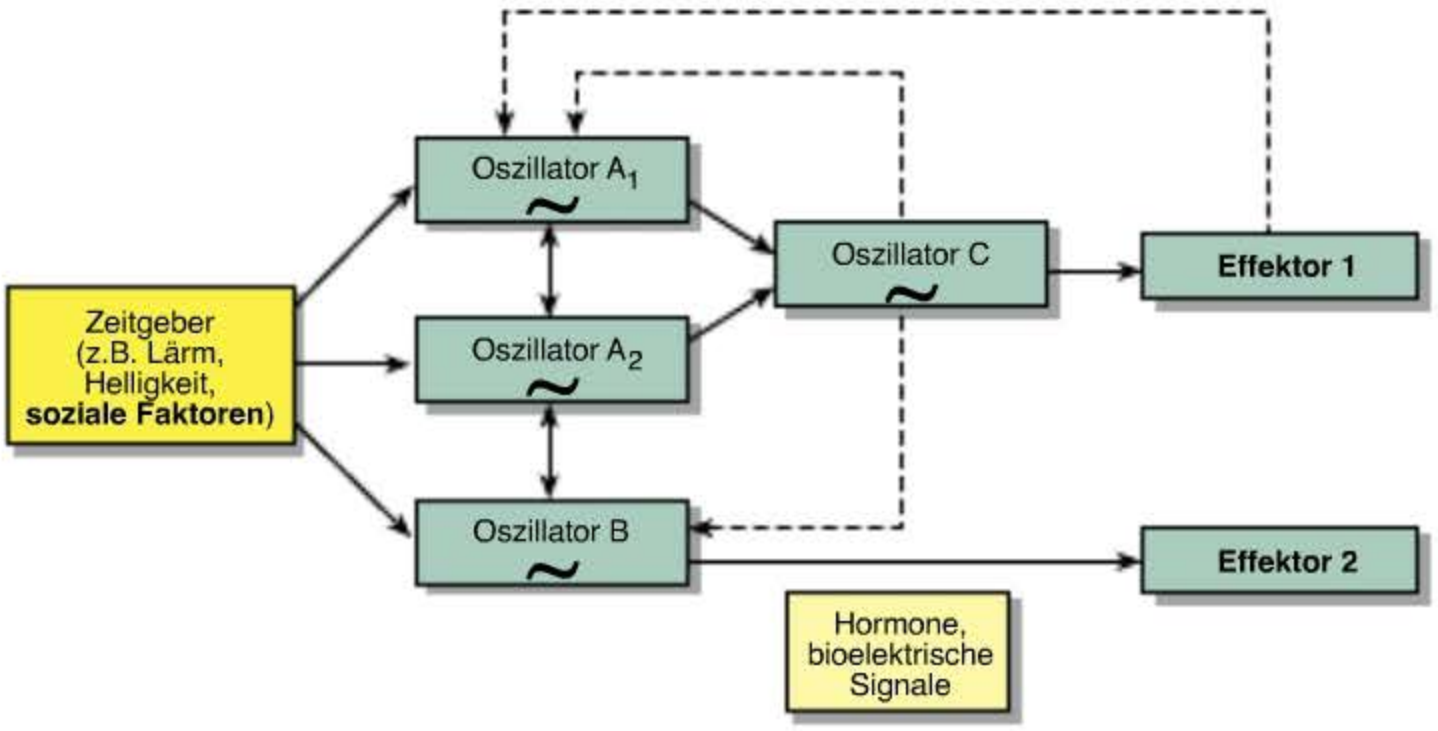


Abb. 5.14 Funktionelle Organisation zirkadianer Schrittmacher. Primäre Oszillatoren (A1, A2 und B), die in unterschiedlichem Umfang von Zeitgebern beeinflusst werden, wirken durch Hormone oder bioelektrische Signale aufeinander, auf sekundäre Oszillatoren (C) oder auf die Effektoren 1 und 2. Sekundäre Oszillatoren und Effektoren beeinflussen rückwirkend die vorgeschalteten Strukturen.

5

den von mehr als 30 Stunden beobachtet. Damit verschob sich ihre Einschlafzeit im isolierten Raum von Tag zu Tag um mehr als 6 Stunden (➤ Abb. 5.15b), ohne dass die Versuchspersonen diese Zeitverschiebungen bemerkt hatten.

Körpertemperatur Die Generatoren, die den Verlauf der Körpertemperatur bestimmen (➤ Kap. 15.2), sind dagegen von Umweltsignalen wie der Umgebungstemperatur relativ unabhängig. Darüber hinaus lässt sich die Periodendauer dieser Generatoren nur auf etwa 27 Stunden verlängern. Dauert die Schlaf-Wach-Periodik nach Ausschaltung der Zeitgeber länger als 27 Stunden, entkoppeln die Körpertemperatur- und die Schlaf-Wach-Rhythmen. Die Körpertemperatur behält z. B. ihre zirkadiane Rhythmik von 24–25 Stunden Dauer bei (➤ Abb. 5.15b), ohne dass diese interne Desynchronisation der beiden Rhythmen von der Versuchsperson bemerkt wird.

Klinik Jetlag, Nachtarbeit

Jetlag Die Abhängigkeit der Schlaf-Wach-Periodik von Zeitgebern wird nicht nur durch ihre Ausschaltung im Experiment deutlich. Sind die Signale der Zeitgeber z. B. nach einem Transatlantikflug zeitlich verschoben, können erhebliche Schlafprobleme, Vigilanzstörungen, Unwohlsein und andere Symptome des „Jetlags" auftreten. Flüge nach Westen, die den Tag künstlich verlängern, führen zu geringeren Diskrepanzen zwischen den verschobenen Zeitgebersignalen und den endogenen Schlaf-Wach-Perioden (die bei den meisten Menschen 25 bis 26 Stunden betragen) als Flüge nach Osten. So führen z. B. Flüge von Europa in die USA in der Regel zu kürzeren und leichteren Jetlag-Symptomen als die Rückflüge. In der Regel dauert es mehr als eine Woche, bis die nach der Rückkehr erneut verschobenen Zeitgeber mit der Schlaf-Wach-Periodik und den anderen Rhythmen wieder resynchronisiert sind. Dauer und Ausmaß der Jetlag-Störungen lassen sich deutlich mindern, wenn die betroffenen Personen ihre Aktivität sofort den neuen Zeitgebern anpassen. Zu dieser beschleunigten Adaptation trägt u. a. bei, dass die Aktivität der Effektoren die zirkadianen Generatoren rückwirkend beeinflusst (s. o.). Ausgiebiger Aufenthalt im Sonnenschein beschleunigt zusätzlich die Verschiebung der Schlaf-Wach-Phasen. Schließlich kann auch die Einnahme von Melatonin das „phase setting" und damit die Resynchronisierung der externen und internen Rhythmen erleichtern.

Nachtarbeit Besonders problematisch kann die zirkadiane Rhythmik für Menschen sein, die nachts arbeiten. Wenn sich ihre sozialen Zeitgeber vor allem aus dem Lebensrhythmus der Familie ergeben, können sie kaum eine Übereinstimmung ihrer „inneren Uhr" und ihres Schlaf-Wach-Rhythmus erreichen. So ist ihr Schlaf nach der Arbeitsschicht in der Regel zu kurz, da die „innere Uhr" sie auf eine ergotrope Phase vorzubereiten sucht. Während der Nachtarbeit sind solche Personen u. U. auf eine trophotrope Phase eingestellt. Die Aufmerksamkeit kann dann so weit herabgesetzt sein, dass z. B. Unfallrisiken erhöht sind. Schließlich können sich unabhängig von Unfallfolgen neben Schlafstörungen weitere erhebliche gesundheitliche Störungen entwickeln, wenn sich die innere Uhr, die uns auf die Möglichkeiten und Risiken der nächsten Stunden vorbereiten soll, über mehrere Tage nicht mit der Umwelt synchronisieren lässt.

5.2.4 Schlafentzug

Kompletter Schlafentzug Menschen können vollständigen Schlafentzug über mehrere Tage ertragen. Sie werden müde, aber ihre Leistungsfähigkeit ist in den ersten 2–3 Tagen kaum verändert. Sinnestäuschungen und Halluzinationen werden erst häufiger, wenn die Probanden länger als 3 Tage daran ge-

REM-Schlaf wird u. a. durch cholinerge Neurone induziert. Zu diesen Nervenzellen gehören auch die des Nucleus paragigantocellularis. Diese Neurone hemmen über absteigende Bahnen spinale Motoneurone und verursachen damit den für den REM-Schlaf typischen niedrigen Muskeltonus. Noradrenerge Neurone des Locus coeruleus beenden den REM-Schlaf. Im Hypothalamus werden peptiderge Schlaffaktoren ausgeschüttet, aber auch das Peptid Orexin, das Wachphasen sichert. Fehlt Orexin, tritt Narkolepsie auf, die durch Schlafattacken, Tonusverlust (Kataplexie), Halluzinationen u. a. gekennzeichnet ist. In der Zirbeldrüse wird bei Dunkelheit Melatonin ausgeschüttet, das die Erregbarkeit des ZNS dämpft und die Körpertemperatur senkt. Damit erleichtert Melatonin das Einschlafen.

Zirkadiane Rhythmik

Den etwa 24 Stunden dauernden (zirkadianen) Schlaf-Wach-Rhythmus bestimmen in erster Linie Neurone des Nucleus suprachiasmaticus. Dieses Kerngebiet ist auch für die zyklischen Schwankungen der Körpertemperatur, der Schmerzempfindung und anderer zirkadianer Phänomene wichtig. Hält sich eine Versuchsperson in einem isolierten Raum bei konstanter Beleuchtung über Tage auf, nimmt die Dauer der Schlaf-Wach-Zyklen in der Regel aber deutlich zu und erreicht 28 Stunden und mehr. Zeitgeber des täglichen Lebens wie der Wecker führen schnell zu einem 24-Stunden-Rhythmus zurück. Der Einfluss externer Zeitgeber auf den Schlaf-Wach-Rhythmus ist erheblich größer als z. B. auf die zirkadianen Schwankungen der Körpertemperatur oder des Hungergefühls.

Bedeutung hat die zirkadiane Schlaf-Wach-Rhythmik vor allem im Berufsleben bei der Nachtarbeit (erhöhte Arbeitsunfallgefahr). Viele Menschen erleben die Bedeutung der inneren Uhren bei interkontinentalen Flügen. Externe Zeitgeber (Licht, Wecker, Tagesgeschäfte, Essenszeiten) helfen, den Jetlag rascher zu überwinden, als wenn man sich schont und diese Zeitgeber meidet.

Fragen

Wie ist der Nachtschlaf funktionell strukturiert?
Denken Sie bei der Beantwortung an:
- Nachtschlaf als Phase der zirkadianen Periodik,
- Ablauf des Nachtschlafs (Schlafprofil),
- Schlafstadien (Stadium 1–4) und Korrelate im Elektroenzephalogramm,
- REM-Schlaf (als paradoxer Schlaf in Gegenüberstellung zum orthodoxen Schlaf),
- Dauer der Schlafstadien in Abhängigkeit vom Lebensalter.

067 IMPP-Fragen

5.3 Lernen und Gedächtnis

D. Bingmann, R. Köhling

Kasuistik

Ein 28 Jahre alter Vater will seine Tochter Julia vom Kindergarten abholen. Das Kind steht bereits am Tor des Kindergartens und winkt dem Vater zu, der gerade auf der gegenüberliegenden Straßenseite angekommen ist. Daraufhin beeilt sich der Vater, schnell zu seiner Julia zu laufen, und übersieht einen PKW, der sich von links nähert. Trotz der energischen Bremsversuche erfasst der PKW den Vater, der mit dem Kopf auf die Motorhaube aufprallt. Ein Arzt stellt am Unfallort fest, dass der Vater tief bewusstlos ist. Sein Muskeltonus ist schlaff, und seine Pupillen verengen sich bei Beleuchtung des Auges nicht. Die Atmung und der Kreislauf des Verletzten sind aber stabil. Auf der Unfallstation wacht der Vater wieder auf. Er hat starke Kopfschmerzen, und ihm ist übel. Wenn er den Kopf hebt, wird ihm schwindelig. Schließlich muss er erbrechen. An seinem Bett sitzt seine Frau. Er sieht sie verschwommen und manchmal doppelt. Sie ist sichtlich erleichtert, dass der Unfall nicht noch schlimmere Folgen hatte. Die Ärzte haben ihr bereits gesagt, dass ihr Mann keine Schädelfraktur hat, dass eine Hirnblutung durch ein CT ausgeschlossen wurde und dass außer einigen Prellungen und Hautabschürfungen keine weiteren Verletzungen festzustellen sind. Sie fragt ihren Mann: „Wie konnte das passieren?", und muss feststellen, dass er sich nur noch daran erinnern kann, dass er vom Dienst aus seine Tochter abholen wollte. Er weiß nichts davon, dass seine Tochter ihm zugewinkt hat, als er auf der anderen Straßenseite erschienen ist, dass das bremsende Auto furchtbare Quietschgeräusche produziert hat, dass er mit dem Kopf auf die Motorhaube geschlagen ist. Er hat eine ausgeprägte retrograde Amnesie. Erst in den nächsten Tagen tauchen einige Erinnerungen auf, die die Erinnerungslücke ein wenig schließen. Die Ärzte diagnostizieren eine Gehirnerschütterung. Nach wenigen Tagen wird der Patient nach Hause entlassen. In den folgenden Wochen verschwinden seine Beschwerden vollständig. Die Gedächtnislücke wurde aber nie ganz geschlossen. Alles, was der Vater von dem Unfall weiß, hat ihm seine Tochter erzählt und aufgemalt.

Geprüft durch Priv.-Doz. Dr. V. Limmroth, Chefarzt der Neurologischen Klinik des Krankenhauses Merheim in Köln.

Zur Orientierung

Wir lernen, wenn wir unser Wissen vermehren. Wir haben gelernt, wenn wir zufällige Handlungen, die sich als vorteilhaft erwiesen haben, gezielt wiederholen und Handlungen meiden, die uns schaden. Die Fähigkeit zu lernen setzt voraus, dass wir Informationen über Handlungen, Erfolge, Misserfolge u. a. abrufbar speichern. Diese Speicher sind unser Gedächtnis, das mehrstufig organisiert ist. Zunächst werden in einem sensorischen Gedächtnis und anschließend in einem Kurzzeitgedächtnis Informationen analysiert und in flüchtiger Form „bioelektrisch" über Sekunden bis Minuten aufbewahrt. Insbesondere bedeutungsvolle Daten werden anschließend in Langzeitgedächtnissen auf molekularer Ebene gespeichert.

5.3.1 Lernen

Reflexe, Instinkthandlungen In zahlreichen neuronalen Strukturen sorgen feste Verschaltungen dafür, dass Reize zu

gleichförmigen Erregungsausbreitungen und Reizantworten führen. Sie können aus Eigen- oder Fremdreflexen, aber auch aus komplexen und dennoch stereotypen Verhaltensmustern bestehen, die angeboren sind und als Instinkthandlungen bezeichnet werden. Solche Reflexe laufen unabhängig von Erfahrungen des Individuums ab. Sie stellen ein wichtiges Verhaltensrepertoire dar, das in der Regel richtige Reaktionen in Standardsituationen, insbesondere bei akuten Gefahren, sicherstellt.

Lernen, Gedächtnis Ein wesentlicher Anteil unserer Handlungen und unserer Gedanken ist – im Gegensatz zu den vorgenannten „ungelernten", sog. unbedingten Reflexen – jedoch formbar und von Erfahrungen abhängig, die in Neuronenverbänden des ZNS gespeichert sind. Neuronale Netzwerke haben ein Gedächtnis für Informationen und können neue Wege der Erregungsausbreitung bilden. Somit ermöglichen sie, unser Verhalten an die Umwelt anzupassen, z. B. erfolgreiche Handlungen gezielt zu wiederholen und damit zu lernen.

Prägung Insbesondere bei Nestflüchtern ist Lernen oft so programmiert, dass sie in einer zeitlich eng begrenzten „kritischen" Periode für bestimmte Reize empfänglich sind, die ihr Verhalten nachhaltig beeinflussen. Grauganskücken folgen jeder Person, jedem bewegten Objekt, das sie bei den ersten rhythmischen Geräuschen wahrnehmen. Das kann die Mutter, aber auch ein Mensch sein. Sind die Küken einmal dem Menschen gefolgt, halten sie an diesem Verhalten fest und lernen auch nicht mehr, der Mutter zu folgen, wenn sie rhythmisch ruft. Dieser Vorgang der Prägung erlaubt den Küken also nicht, ihr Verhalten zu ändern, selbst wenn sich solche Änderungen als vorteilhaft erweisen würden. Daher haben sich weitere Lernformen entwickelt, über die auch Gänse verfügen. Zu diesen Formen gehört die klassische Konditionierung.

Klassische Konditionierung

Pawlow-Versuch Die ersten tieferen Einblicke in die Mechanismen von Lernen und Gedächtnis verdanken wir Iwan Pawlow, der systematisch unbedingte Reflexe mit einem in der aktuellen Situation zunächst unwirksamen Reiz verknüpft hat (➤ Abb. 5.16a): Wird einem Hund Futter angeboten, sezerniert das Versuchstier Speichel (unbedingter Reflex, unkonditionierte Reaktion). Tonimpulse haben zu Beginn dieses Experiments als neutraler Stimulus dagegen keinen Einfluss auf die Sekretion des Speichels. Erklingt der Ton als neutraler Stimulus aber mehrmals 200–500 ms vor dem unkonditionierten Reiz, führt die Paarung von Ton und Futter schließlich dazu, dass auch der zunächst unwirksame Schallreiz eine Speichelsekretion auslösen kann, ohne dass Futter angeboten wird. Während der Trainingsphase hat sich durch klassische Konditionierung ein „bedingter" Reflex gebildet.

Konditionierung Wie ➤ Abb. 5.16b zeigt, ist im neuronalen Verband an der Kontaktstelle zwischen den beiden Wegen der Erregungsausbreitung eine neue Verbindung zwischen Eingang 2 und Ausgang 1 ausgebildet worden. Sie lässt den zunächst unwirksamen, also neutralen Stimulus zum konditionierten Stimulus (bedingten Reiz) und damit zum Auslöser einer bedingten Reaktion (Speichelsekretion) werden. Der Tonstimulus kann im Folgenden mit einem primär unwirksamen Lichtreiz verknüpft werden. Nach einer Trainingsphase mit wiederholter Präsentation von Licht und Ton löst schließlich auch der Lichtreiz allein eine Speichelsekretion aus.

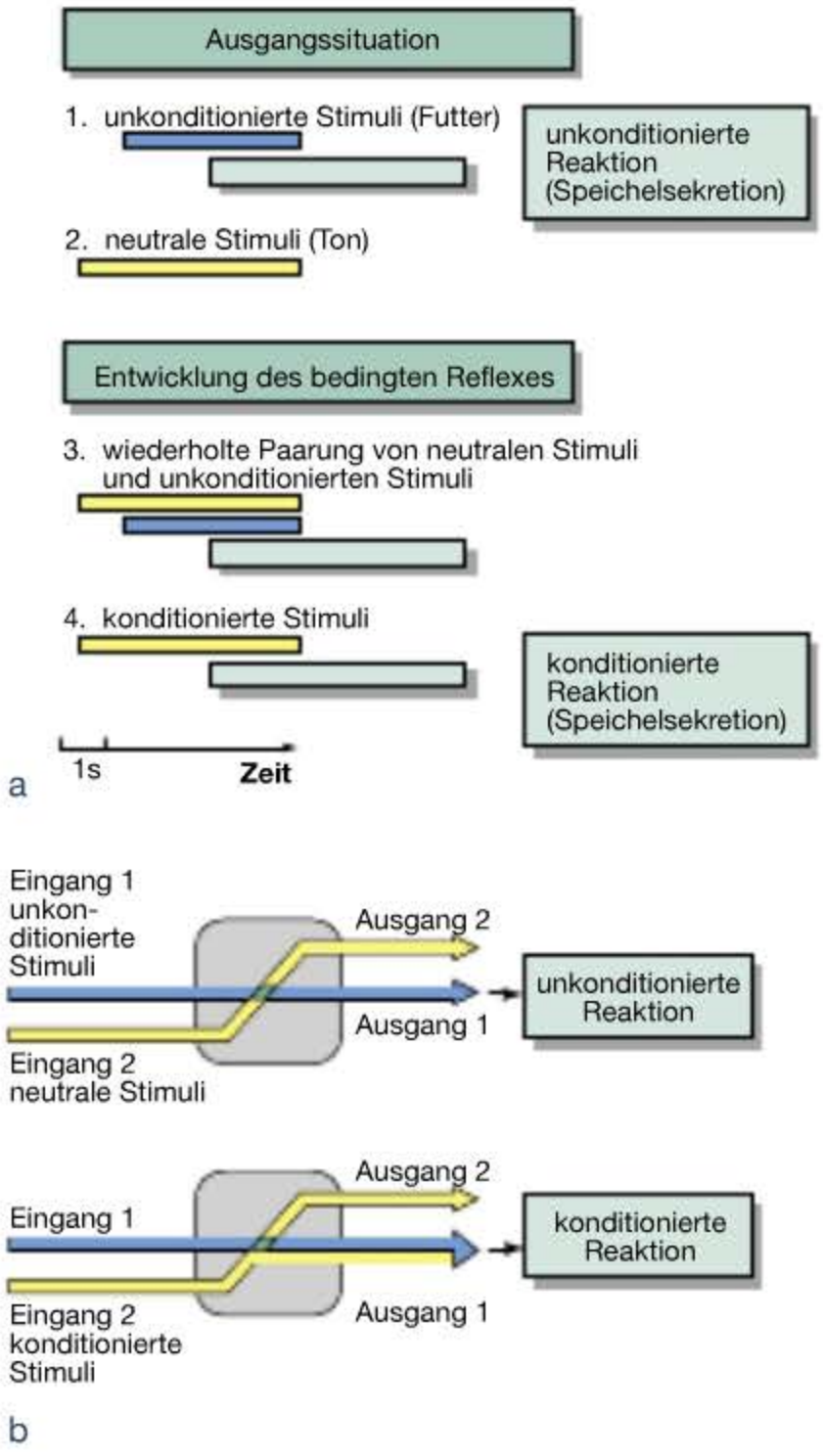


Abb. 5.16 Entwicklung eines bedingten Reflexes.
a Zeitlicher Verlauf der Konditionierung.
b Entwicklung eines neuen Erregungsausbreitungswegs nach wiederholter Paarung neutraler und unkonditionierter Stimuli.

MERKE

Im Gegensatz zu unbedingten Reflexen erlöschen bedingte Reflexe, wenn sie nicht immer wieder durch enge zeitliche Kopplung von unbedingten und bedingten Reizen benutzt oder verstärkt werden.

Operante (instrumentelle) Konditionierung

Verstärkung Die Rolle, die der bedingte Reiz für die Ausbildung neuer Verknüpfungen spielt, kann durch Reize ersetzt werden, die als sog. Verstärker die Wahrscheinlichkeit erhöhen,

dass ein bereits vorausgegangenes Verhalten erneut auftritt. Wird ein Versuchstier, das zufällig einen Hebel betätigt, sofort mit Futter belohnt, wird es sein spontanes Verhalten ändern und gezielt versuchen, diesen Hebel erneut zu betätigen. Die Verstärkung eines Verhaltens ist also durch die „Operation" in Form einer Belohnung und eine daraus folgende Motivationsänderung bedingt. Umgekehrt führt die Bestrafung einer Reaktion dazu, dass das entsprechende Verhalten vermieden wird.

Habituation Wird ein Reiz wiederholt ohne „Verstärker" angeboten, fällt die ausgelöste Reaktion zunehmend schwächer aus, bis sie vollständig erlischt. Auf diese Weise werden der Lärm des Straßenverkehrs oder andere regelmäßig wiederkehrende Geräusche, die sich für die Versuchsperson als unbedeutend herausgestellt haben, schließlich kaum noch wahrgenommen. Die Gewöhnung (Habituation) an solche Reize lässt sich aber schnell aufheben, wenn diese mit weiteren Reizen verknüpft werden (Dishabituation). Grundsätzlich spielen Konditionierungen bei zahlreichen Lernprozessen im täglichen Leben und bei Verhaltenstherapien von Patienten eine entscheidende Rolle.

Klinik Biofeedback

Operante Konditionierungen werden in der sog. Verhaltensmedizin in zunehmendem Umfang erfolgreich bei der Behandlung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Kopfschmerzen, Haltungsstörungen u. a. eingesetzt. Wird einem Patienten z. B. kontinuierlich die Höhe seiner Herzschlagfrequenz gemeldet und eine deutliche Senkung der Schlagfrequenz belohnt, erwirbt der Patient mit dieser Biofeedback-Methode eine gewisse Kontrolle über diesen wichtigen kreislaufphysiologischen Parameter. Entsprechend können Patienten sogar ihre Wahrnehmungsprozesse widerspiegelnde ereigniskorrelierte Potenziale (➤ Kap. 5.1.1) beeinflussen und damit z. B. Schmerzempfindungen kontrollieren. Mit den Techniken der operanten Konditionierung erlaubt Biofeedback also dem Patienten, durch Rückmeldung und Belohnung (positiver Verstärker) gestörte Organfunktionen zu normalisieren und Empfindungen zu beeinflussen.

Kognitive Leistungen

Die bisher genannten Lernformen sind in zahllosen Tierversuchen analysiert worden, deren Ergebnisse wesentlich zu unserem Verständnis von Lernen und Gedächtnis beigetragen haben. Solche Untersuchungsmöglichkeiten fehlen jedoch bei anderen Lernformen, die den Menschen auszeichnen. Dazu gehört das Lernen am Modell und Lernen, das ausschließlich auf kognitiven Leistungen beruht. Diesem Lernen durch Einsicht verdanken wir u. a., dass wir uns an mathematische Lösungswege erinnern, die wir nur durch gründliches Nachdenken gefunden haben und die wir bei analogen Problemen immer wieder anwenden. Mathematik und Philosophie könnten ohne diese Lernform nicht existieren.

5.3.2 Gedächtnis

Gedächtnis: Speichern und Vergessen

Engramme Die Konditionierungen wären nicht möglich, wenn die durch Reize ausgelöste „flüchtige" bioelektrische Aktivität nicht im ZNS gespeichert und zu lang anhaltenden „Spuren" im neuronalen Netzwerk führen würde, die wir als Engramme bezeichnen. Solche Engramme sind eine entscheidende Voraussetzung dafür, einen Speicher für wieder abrufbare Informationen zu bilden.

Gedächtnisformen Zahlreiche Beobachtungen an Testpersonen, Patienten und Tieren weisen darauf hin, dass alle höher organisierten Lebewesen Informationen in mehreren Schritten in verschiedenen, nacheinandergeschalteten Gedächtnisformen speichern. Diese Gedächtnisformen unterscheiden sich in ihrer Kapazität, Speichergeschwindigkeit und -dauer sowie in ihrer unterschiedlichen Empfindlichkeit gegenüber metabolischen Störungen, physikalischen Noxen und Toxinen (➤ Abb. 5.17).

Sensorisches Gedächtnis

Informationsfluss und -speicherung Zunächst leiten die Sinnesorgane ihre flüchtigen Informationen zu einem sensorischen Gedächtnis. Der Informationsfluss zu diesem Speicher ist groß und beträgt z. B. im optischen System maximal 10^7 und im akustischen 10^6 bit/s (1 bit = 1 binäre Informationseinheit). Im sensorischen Gedächtnis werden die Informationen für etwa 0,5–1 s gespeichert. Danach verblassen sie und gehen verloren. Die Speicherdauer hängt u. a. von der Intensität der Sinnesreize ab und entspricht etwa der Dauer der Nachbilder nach visuellen Reizen (➤ Kap. 3.3.6).

Funktionen Während der kurzen Speicherdauer werden im sensorischen Speicher des visuellen Bereichs (dem ikonischen Gedächtnis), dem des auditorischen Bereichs (dem echoischen Gedächtnis) und dem der übrigen Sinnesorgane wesentliche Funktionen für die weitere Signalverarbeitung erfüllt: Die zwischengespeicherten Informationen werden mit bereits gespeicherten Daten der anderen nachgeschalteten Gedächtnisstufen verglichen **(Mustererkennung)** und unbewusst auf ihre **globale Bedeutung** hin untersucht (neu oder bekannt – gefährlich, wichtig oder unwesentlich). Aus dieser Analyse kann sich eine selektive Aufmerksamkeitszuwendung ergeben, die z. B. eine detaillierte Überprüfung potenzieller Gefahrensignale ermöglicht.

Eine weitere Aufgabe der verschiedenen sensorischen Gedächtnisse besteht darin, Informationen neu zu codieren. Auf dieser Ebene scheint bereits die für den Menschen typische Umsetzung von Informationen in Wörter (Verbalisierung) zu erfolgen.

Kurzzeitgedächtnis

Informationsfluss und -speicherung Die sensorischen Gedächtnisse leiten ihre von redundanten Daten weitgehend

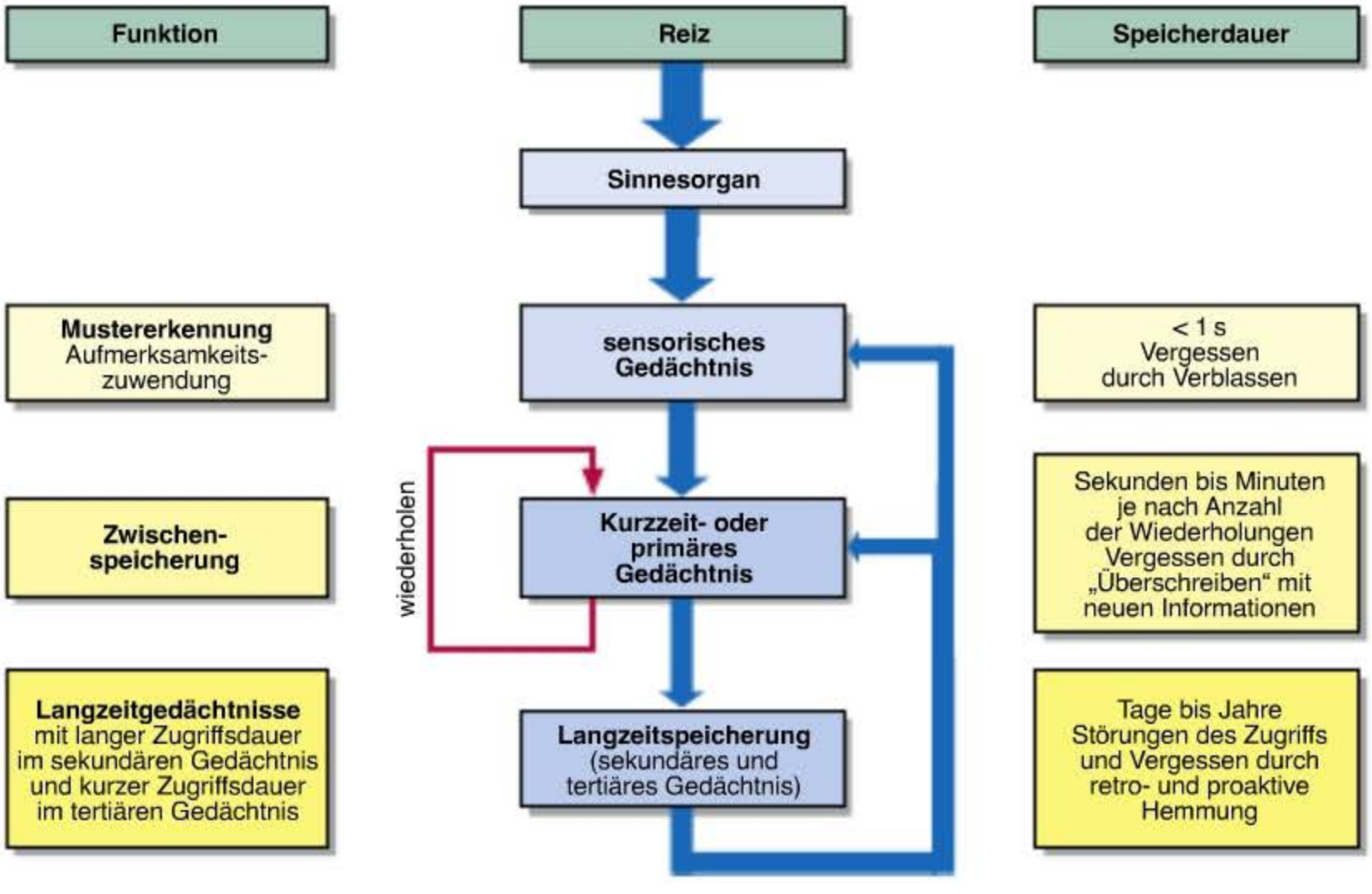


Abb. 5.17 Modellvorstellungen über die Organisation von Informationsspeichern im ZNS [5.7].

befreiten Signale in einem Datenstrom von nur noch 16 bit/s an das Kurzzeitgedächtnis weiter. Das Kurzzeitgedächtnis wird auch als primäres Gedächtnis bezeichnet. Seine Speicherdauer ist im Vergleich zum sensorischen Gedächtnis länger. Sie beträgt Sekunden und kann sogar Minuten erreichen, wenn z. B. verbalisierte Daten in Gedanken wiederholt (memoriert) werden. Aus der Speicherdauer und dem Signalfluss ergibt sich eine Speicherkapazität von einigen hundert bit. Damit ist die Speicherkapazität sehr viel geringer als im sensorischen Gedächtnis. Im Kurzzeitgedächtnis werden in der Regel nur bis zu 7 Bedeutungseinheiten (Chunks) gleichzeitig gespeichert. Diese 7 Informationsblöcke beinhalten in der Regel allerdings erheblich mehr als 7 bit, da die Blöcke oft durch Gruppierung von Buchstaben, Wörtern und Zahlen gebildet werden. Damit lässt sich die sehr klein erscheinende Speicherkapazität des Kurzzeitgedächtnisses erheblich ausweiten.

Arbeitsgedächtnis Da wir oft gleichzeitig Informationen aus verschiedenen Sinneskanälen kurzfristig speichern und verarbeiten müssen, kann es nicht nur einen Kurzzeitspeicher geben. Daher wurde der Begriff des Arbeitsgedächtnisses eingeführt, in dem z. B. visuelle oder akustische Informationen parallel gespeichert werden können, die aus sensorischen Afferenzen oder aus Langzeitspeichern stammen und die für Planungen von Handlungen benötigt werden. Nach Baddeley (2001) gehört zu diesem Arbeitsgedächtnis:

- ein phonologischer Speicher, der sprachbezogene Informationen aus dem auditorischen oder visuellen System aufnimmt,
- eine artikulatorische Kontrolle, die auf innerem Sprechen basiert,
- ein visuell-räumlicher „Notizblock", der z. B. für die Bildung räumlicher Vorstellungen verantwortlich sein soll.

Psychologische Untersuchungen machen es wahrscheinlich, dass das Arbeitsgedächtnis das einzige Gedächtnissystem ist, in dem bewusste Verarbeitung möglich ist. Damit hat es eine herausragende Bedeutung.

Langzeitgedächtnis

Informationsfluss und -speicherung Der Speicherinhalt der Arbeitsgedächtnisse wird vergessen, wenn neue Informationen die alten „überschreiben". Durch das Wiederholen und das damit verknüpfte Zirkulieren von Informationen wird nicht nur die Speicherdauer im Kurzzeitgedächtnis verlängert, sondern auch die Übernahme in das Langzeitgedächtnis gefördert, die mit einer Geschwindigkeit von maximal 1 bit/s erfolgt.

Das Langzeitgedächtnis kann große Datenmengen wie z. B. den Wortschatz von Sprachen über Monate bis zu Jahrzehnte speichern. Die Speicherkapazität wird auf 10^{10}–10^{14} bit geschätzt. Sind die Daten des Langzeitgedächtnisses in einem sekundären Gedächtnis gespeichert, ist die Zugriffszeit zu diesem Wissen in der Regel relativ lang.

Vergessen Daten des Langzeitgedächtnisses können durch zuvor (proaktive Hemmung) oder anschließend aufgenommene Informationen verdrängt (retroaktive Hemmung) und

somit vergessen werden. Dabei werden vor allem solche Gedächtnisinhalte vergessen,

- die sich als bedeutungsarm erwiesen haben,
- die vor langer Zeit abgespeichert und vor langer Zeit zum letzten Mal abgerufen worden sind,
- bei denen die Motivationslage zum Zeitpunkt der Einspeicherung oder des Abrufs gering ist.

Lernen mit hoher Motivation ist dagegen erfolgreich. So werden z. B. Lebensdaten einer neuen Freundin mühelos abgespeichert und kaum vergessen.

Tertiäres Gedächtnis Es gibt auch Daten, die fast täglich abgerufen werden, eine sehr kurze Zugriffszeit haben und nicht mehr vergessen werden, solange die Speicher intakt sind. Dieses Langzeitgedächtnis wird vom sekundären Gedächtnis abgegrenzt und als tertiäres Gedächtnis bezeichnet.

Langzeitgedächtnisinhalte Aufgrund psychologischer Untersuchungen lassen sich die Eigenschaften des Langzeitgedächtnisses weiter nach Speicherinhalt und Funktion unterscheiden (➔ Tab. 5.4). Grundsätzlich werden dabei **„implizite" Gedächtnisformen** (Priming, prozedurales Gedächtnis), die bereits im Babyalter funktionieren, einem **deklarativen „expliziten" Wissensgedächtnis** (semantisches und episodisches Gedächtnis) gegenübergestellt, das erst ab dem 4.–5. Lebensjahr voll arbeitsfähig wird.

- **Priming:** Dies ist ein vorbewusstes Gedächtnis, das bereits im Babyalter arbeitet. Es erlaubt das Wiedererkennen von Sinneseindrücken und Reizen und funktioniert auch dann, wenn die neuen Sinneseindrücke vorausgegangenen nur ähnlich sind. Auch Erwachsene benutzen das Priming, wenn unvollständige Wörter oder Bilder komplettiert werden oder bei Wortpaaren wie „Arzt und Krankenschwester" der 2. Begriff ohne Schwierigkeiten erfasst wird, selbst wenn er kaum leserlich geschrieben worden ist.
- **Prozedurales Gedächtnis:** Dieses Verhaltensgedächtnis entwickelt sich ebenfalls im Babyalter. Es speichert nicht verbalisierte Informationen darüber, wie etwas geschieht (z. B. wie man beim Krabbeln schnell vorankommt, aber auch, wie ein Schlips geknotet wird oder wie man Fahrrad fährt).
- **Semantisches Gedächtnis:** Das semantische Gedächtnis speichert Bedeutungen von Begriffen, Zeichen und Symbolen, wie z. B. die Information, dass Rom die Hauptstadt von Italien ist.
- **Episodisches Gedächtnis:** Im episodischen Gedächtnis werden dagegen persönlich erlebte, durch Ort und Zeit definierbare Erfahrungen gespeichert, wie z. B. Erinnerungen an eine schöne Reise.

Informationen aus dem deklarativen (expliziten) Gedächtnis sind oft in verbalisierter Form gespeichert und können viel eher beschrieben werden als prozedurales Wissen (es ist schwer zu erklären, wie ein Schlips gebunden wird). Prozedurales (implizites) Wissen, das wir unbewusst erwerben können, ist stabiler gespeichert als Informationen im deklarativen Gedächtnis. Wer einmal Fahrradfahren gelernt hat, wird diese Fähigkeit auch nach Jahrzehnten ohne Fahrrad kaum verlieren. Daher können wir annehmen, dass die verschiedenen Gedächtnisse ihre Informationen in unterschiedlichen Hirnstrukturen und vielleicht auf verschiedene Weise speichern.

Beschreibungen verschiedener Gedächtnisformen dürfen nicht zu der Annahme verleiten, dass Speicher im Gehirn konstante Inhalte haben. Vielmehr können die Inhalte fortlaufend modifiziert werden, wenn sich unsere Erfahrungen und unser Denken ändern. Daraus können sich wiederum Wandlungen unseres Erlebens und Deutens, z. B. von Sinneseindrücken, ergeben. Dieser Aspekt ist u. a. für die Behandlung von Drogenabhängigen von Bedeutung.

Tab. 5.4 Implizite und explizite Gedächtnisinhalte.

Kriterium	Implizite Gedächtnisformen	Explizite Gedächtnisformen
Unterformen	• Priming • prozedurales Gedächtnis	• semantisches Gedächtnis • episodisches Gedächtnis
Arbeitsfähigkeit	ab dem Babyalter	ca. ab dem 4.–5. Lebensjahr
Informationsspeicherung		eher verbale Speicherung

Lokalisation der Speicher

Hirnstrukturen für die Speicherung

Unser Gedächtnis ist vor allem eine Leistung der Hirnrinde (➔ Abb. 5.18). Sensorische Speicher und die Speicher für das Priming finden sich wahrscheinlich im Bereich der primären sensorischen Projektionsfelder. Das deklarative Langzeitgedächtnis wird in damit verbundenen Assoziationsfeldern des Neokortex vermutet. Nur das prozedurale Gedächtnis scheint eine Leistung der Kleinhirnrinde (➔ Kap. 4.8) und der Basalganglien (➔ Kap. 4.7) zu sein, die wohl auch für das Abspeichern und Abrufen prozeduraler Informationen verantwortlich sind. Das deklarative Gedächtnis, das seine Informationen über das limbische System einspeist (s. o.), ruft seine semantischen Informationen vor allem über den linken temporofrontalen Kortex ab, während der rechte temporofrontale Kortex in der Regel für den Abruf episodischer Informationen zuständig ist. Exaktere Angaben, in welchem Hirnrindenareal Informationen gespeichert sind, sind noch nicht sicher möglich.

Nachweis speicherrelevanter Hirnstrukturen

Distributive Speicherung Der Versuch, bei Tieren gespeicherte Informationen zu zerstören, indem Hirnrindenareale abgetragen wurden, scheiterte. Teilweise werden Informationen nämlich in Teilaspekte zerlegt und in verschiedenen Hirnregionen und Strukturen bearbeitet. Die Teilinformationen werden dann auch in verschiedenen Arealen gespeichert (distributive Speicherung).

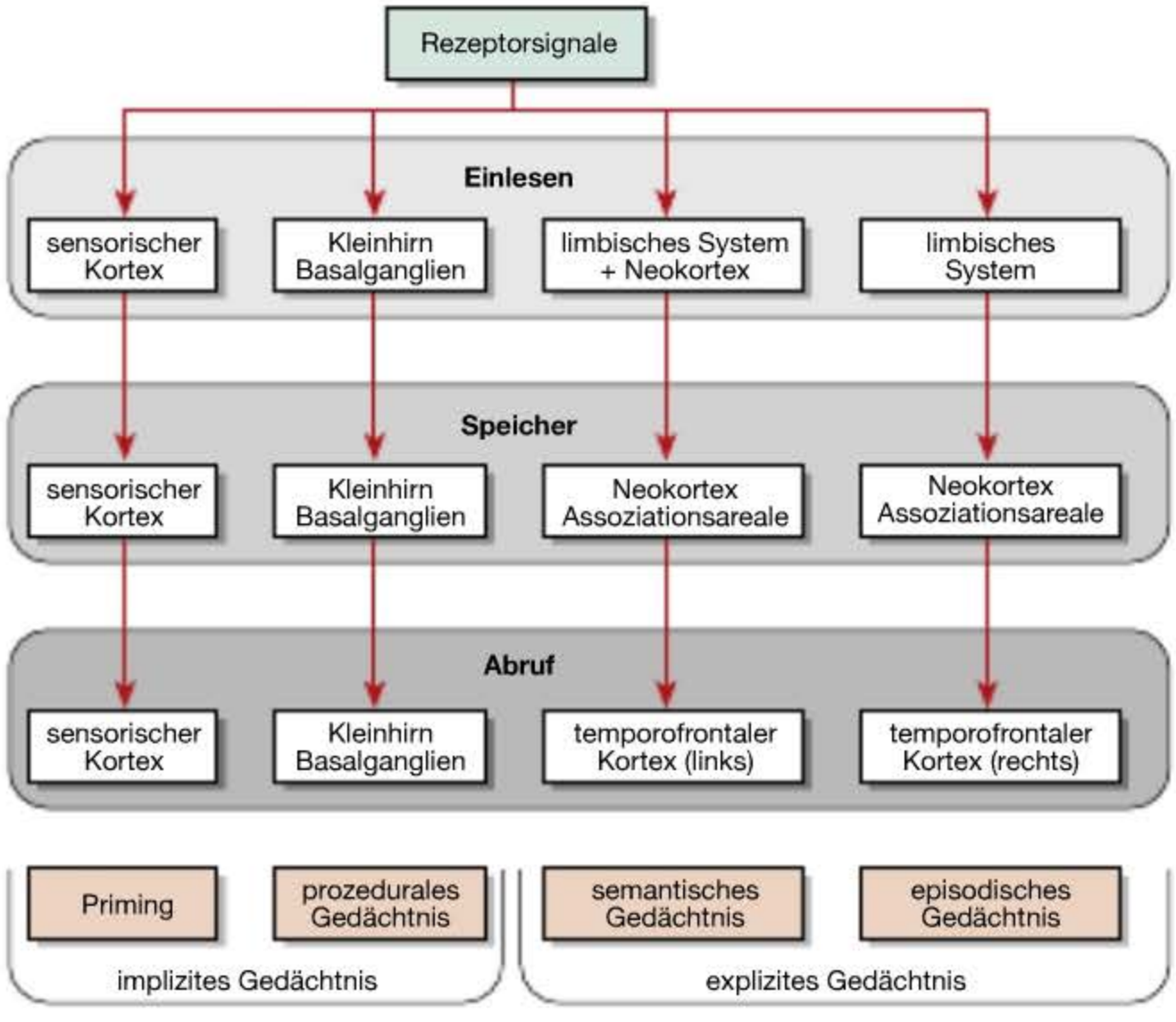


Abb. 5.18 Mutmaßliche Strukturen für das Einlesen, Speichern und Abrufen von Signalen, die das Gehirn von Rezeptoren und aus eigenen Speichern erhält. Die verschiedenen Gedächtnisformen sind von links nach rechts in der Reihenfolge ihrer Reifung angeordnet [5.8].

Stoffwechselaktivität Informationen, die z. B. das visuelle System während des Lernens aufnimmt, werden distributiv gespeichert. Dies ist z. B. mithilfe von PET und fMRT nachweisbar (➤ Kap. 5.1.2): Wenn sich eine Versuchsperson Bilder vergangener Ereignisse vergegenwärtigt, ist der Stoffwechsel nicht nur in umschriebenen Arealen des Okzipitallappens gesteigert. Ein weiteres Beispiel für den Nachweis eines Informationsabrufs über die Stoffwechselaktivität ist die Sprechmotorik: Wenn sich der Proband vorstellt zu reden und dabei gespeicherte motorische Programme für die Sprechmotorik abruft, ist der Stoffwechsel vor allem über der Broca-Region gesteigert.

Ausfallerscheinungen Neben diesen metabolischen Indikatoren weisen Ausfallerscheinungen zerebraler Leistungen nach Zerstörung von Hirngewebe durch Verletzungen, Hirninfarkte u. a. auf die funktionelle Bedeutung von Hirnarealen hin. So verlieren Patienten vor allem nach Läsionen okzipitotemporaler Areale der rechten Hirnhälfte die Fähigkeit, Gesichter zu erkennen (Prosopagnosie, s. a. ➤ Kap. 3.3.7). Dieser Verlust geht oft mit einer Farbensinnstörung einher. Die Fähigkeit, Gebäude und Landschaften wiederzuerkennen, bleibt erhalten (sie geht bei Schädigung okzipitoparietaler Strukturen verloren). Ob diese Störungen jedoch auf einem Verlust von Speichern für spezielle visuelle Informationen beruhen oder auf der Unfähigkeit des geschädigten Gehirns, neue visuelle Informationen mit bereits gespeicherten zu vergleichen (Matching), kann oft nicht entschieden werden.

Klinik Gedächtnis- und Sprachstörungen

Anterograde Amnesie Der Hippocampus, der Mandelkern und weitere Strukturen des limbischen Systems sind daran beteiligt, zu speichernde Inhalte zu sortieren, sie miteinander zu verbinden, emotional zu tönen und aus dem Kurzzeitgedächtnis in das deklarative Langzeitgedächtnis zu überführen. Bei diesen komplexen Aufgaben spielen räumlich eng begrenzte Strukturen eine Schlüsselrolle. Daher muss ihr Ausfall zu schweren Störungen führen:

- **Hippocampusläsionen:** Patienten mit bilateralen Läsionen des Hippocampus können sich zwar an lang zurückliegende Ereignisse erinnern und neue Ereignisse so lange im Kurzzeitgedächtnis „behalten", wie sie sie memorieren. Neue Informationen in das deklarative Langzeitgedächtnis zu überführen ist ihnen jedoch unmöglich (anterograde Amnesie). Dagegen können sie nach wie vor Informationen im prozeduralen Langzeitgedächtnis speichern. Ein solcher Patient kann also neue Geschicklichkeiten entwickeln, ohne es zu bemerken (s. o.).
- **Alzheimer-Krankheit:** Die Unfähigkeit, Informationen zu konsolidieren, ist nicht nur nach akuten Läsionen im limbi-

schen System, sondern auch bei degenerativen Veränderungen und Verlust von Neuronen vor allem im Bereich des Hippocampus und des Mandelkerns bei Patienten mit präseniler Demenz (Alzheimer-Krankheit) zu beobachten.

- **Korsakow-Syndrom:** Störungen des deklarativen Gedächtnisses finden sich auch, wenn z. B. bei chronischen Alkoholikern mit Thiaminmangel Elemente des sog. Papez-Kreises geschädigt sind. So liegt beim Korsakow-Syndrom eine Merkschwäche mit zeitlicher und örtlicher Desorientierung vor. Zu diesen (auch für emotionelle Tönungen offensichtlich wichtigen) Elementen des Papez-Kreises gehören der Hippocampus, die Corpora mamillaria, der Hypothalamus, anteriore und dorsomediale Kerngebiete des Diencephalons und der Gyrus cinguli, der wieder mit dem Hippocampus, aber auch mit dem Neokortex verbunden ist. Im präfrontalen Kortex werden die Signale zeitlich und örtlich analysiert. Schwer erkrankten Korsakow-Patienten gelingt es weder, Signale ausreichend zu analysieren, noch, Informationen in das deklarative Gedächtnis zu überführen.

Retrograde Amnesie Bei diesem Gedächtnisverlust gehen Erinnerungen an Zeitabschnitte verloren, die *vor* einer Störung der Hirnfunktion liegen (vgl. Fallbeispiel zu Beginn von ➔ Kap. 5.3). Ursachen einer solchen retrograden Amnesie können z. B. sein:

- **Gehirnerschütterung (Commotio cerebri), Narkose, schwere Hypoglykämie, Hypothermie oder Elektroschock:** Durch diese Ereignisse wird vor allem das Primärgedächtnis betroffen, während das sekundäre Langzeitgedächtnis weniger und das tertiäre Langzeitgedächtnis in der Regel nicht gestört wird. Diese Beobachtung deutet darauf hin, dass das Kurzzeit- und das Langzeitgedächtnis unterschiedlich speichern.
- **Schäden im basalen Stirnhirn:** Sie behindern offensichtlich den Abruf von Informationen, die vor der Schädigung gespeichert worden sind. Überraschenderweise hat sich gezeigt, dass Läsionen des rechten Frontallappens eher den Abruf aus dem episodischen Gedächtnis erschweren, während linksseitige Schäden eher das semantische Gedächtnis betreffen (➔ Kap. 5.4).

Sprachstörungen Hirnschäden und Befunde im MRT zeigen, dass Mutter- und Fremdsprachen in verschiedenen kortikalen Strukturen gespeichert sein können. Von mehrsprachigen Patienten mit Temporallappenepilepsie wird berichtet, dass sie während der Anfallsentwicklung von ihrer Muttersprache in eine Fremdsprache wechseln. Da zudem beschrieben worden ist, dass Patienten nach Operationen im perisylvischen Bereich des Frontallappens und nach Schlaganfällen selektiv nur in einer Sprache behindert waren, hat man seit Längerem vermutet, dass Informationen über Mutter- und Fremdsprachen in unterschiedlichen kortikalen Bereichen gespeichert werden. Funktionelle Magnetresonanzbilder (fMRT; ➔ Kap. 5.1.2) haben bestätigt, dass tatsächlich motorische Programme für Fremdsprachen, die nach dem 10. Lebensjahr gelernt worden sind, in einem Bereich des Broca-Areals (Brodmann-Areal 44; ➔ Abb. 5.24) verankert sind, das etwa 1 cm von den Speicherstrukturen für die Muttersprache entfernt ist. Wurde die 2. Sprache vor dem 8. Lebensjahr gelernt, ist eine solche räumliche Trennung nicht nachzuweisen. Im Bereich des Wernicke-Zentrums (Brodmann-Areal 22) ist dagegen nie eine getrennte Speicherung der ersten und der folgenden Sprachen beobachtet worden.

Mechanismen der Informationsspeicherung im ZNS

Bioelektrische Phänomene

Kreisende Erregungen Während Informationen im Langzeitgedächtnis in molekularer Form gespeichert sind, beruhen Prozesse im Kurzzeitgedächtnis auf transienten bioelektrischen Phänomenen. Da das Kurzzeitgedächtnis sehr störanfällig ist, entwickelte D. Hebb die Vorstellung, dass die Signale der Sinnesorgane zunächst in Form kreisender Erregungen dynamisch gespeichert werden (➔ Abb. 2.34). In einer neuronalen Schleife könnten Erregungen von der Hirnrinde zum Thalamus oder zum Hippocampus und zurück zur Hirnrinde laufen, bis sie durch neue Informationen überschrieben oder aktiv durch inhibitorische Synapsen gelöscht werden (➔ Abb. 5.19). Da der Signalfluss z. B. nach einem visuellen Reiz bereits in Bruchteilen von Sekunden viele Millionen Neurone erreicht hat, ergeben sich nach diesen Vorstellungen äußerst komplexe räumlich-zeitliche Erregungsmuster, die hochspezifisch für die zu speichernden Informationen sind.

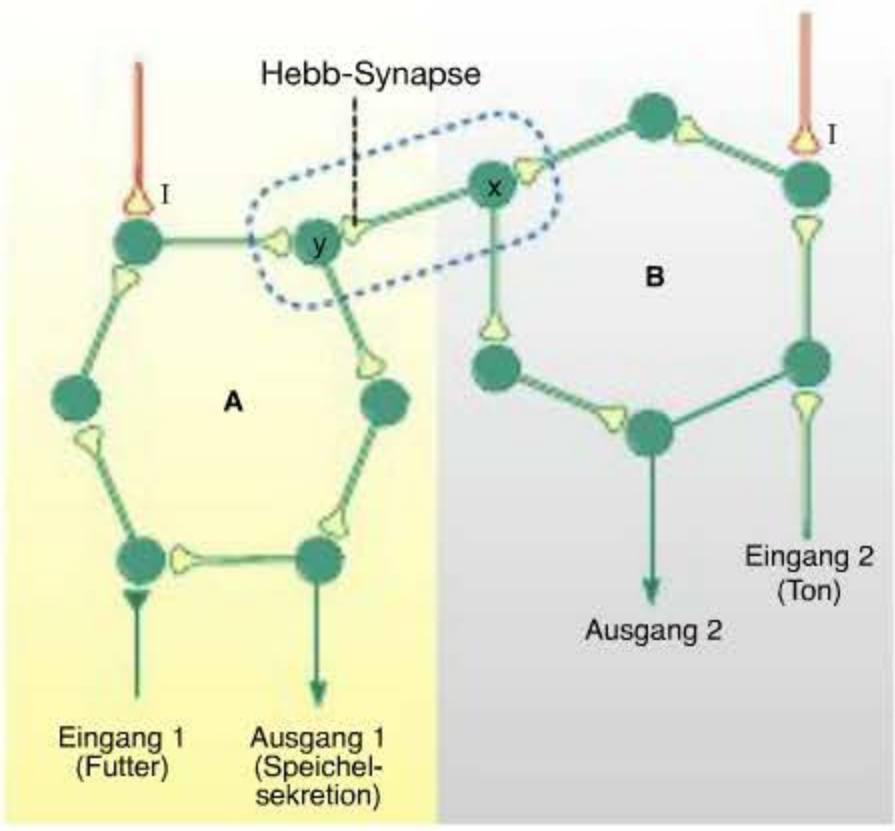


Abb. 5.19 Dynamische Erregungsspeicherung in 2 rückgekoppelten Neuronenverbänden. Der Verband A erhält über den Eingang 1 z. B. Informationen über einen visuellen Reiz (Futter), der Verband B über den Eingang 2 z. B. Informationen über einen akustischen Reiz (Ton). Die beiden Informationen kreisen in den Neuronenketten, bis sie durch neue Informationen überschrieben oder durch inhibitorische Synapsen (I, rot) gelöscht werden. Über die Neurone x und y sind die beiden rückgekoppelten Ketten verbunden (Hebb-Synapse).

Synaptische Verbindung der Neuronenkreise Die periodisch rezirkulierenden Aktivitätsänderungen der Neurone können ihrerseits die Übertragungseffizienz von Synapsen verändern, die sich in den Wegen der Erregungsausbreitung befinden. So können z. B. auch nur wenige effiziente synaptische Kontakte zwischen verschiedenen Erregungskreisen ihre Übertragungseigenschaften so weit verstärken, dass die Erregung sich über neue Wege ausbreitet. Im neuronalen Netzwerk (➤ Abb. 5.19) treffen am Eingang 1 Signale eines unbedingten Reizes (Futter) und am Eingang 2 Signale eines bedingten Reizes (Ton) ein. Nach wiederholter Reizkombination kann die Übertragungseffizienz der sog. **Hebb-Synapse** zwischen den koaktiven Neuronen x (Ausgang des Erregungskreises B) und y (Eingang des Erregungskreises A) so weit angestiegen sein, dass schließlich auch Signale am Eingang 2 über den Ausgang 1 und nachgeschaltete neuronale Strukturen Speichelsekretion auslösen. Wie am Beispiel des bedingten Reflexes gezeigt, können funktionell eng miteinander verbundene Zellverbände entstehen, die als Einheiten aktiv werden, auch wenn nur ein Teil von ihnen erregt wird.

Plastische Eigenschaften von Synapsen In-vitro-Versuche an Gewebeschnitten des Hippocampus (➤ Abb. 5.20) haben gezeigt, dass die synaptische Übertragungseffizienz von der vorausgegangenen bioelektrischen Aktivität der betroffenen Neurone abhängt.

MERKE

Die Übertragungseffizienz von Synapsen hängt von der vorausgegangenen bioelektrischen Aktivität der betroffenen Neurone ab.

Je nach Reizimpuls und den verwendeten Fasern sind verschiedene Ergebnisse möglich:

- Wird der Eingang 1 mit Einzelreizen (St1 in ➤ Abb. 5.20) aktiviert, sind in der Registrierung des Membranpotenzials stereotype EPSP zu sehen (➤ Abb. 5.21a, obere 2 Kurven).
- Wird der Eingang 1 aber für wenige Sekunden mit Reizserien stimuliert (St2 in ➤ Abb. 5.20), nimmt die Amplitude der durch Einzelreize ausgelösten EPSP nach dieser Stimulation rasch zu (➤ Abb. 5.21a, untere 2 Kurven und ➤ Abb. 5.21b). Die gesteigerte synaptische Übertragungseffizienz bleibt über Stunden und Tage gesteigert. Dieses Phänomen wird als **Langzeitpotenzierung** (Long-Term-Potentiation, LTP) bezeichnet.
- Reizserien lösen am Eingang E2 (somaferne Synapse) keine LTP aus (ohne Abb.).
- Werden die Eingänge E1 und E2 gleichzeitig und phasengleich stimuliert (➤ Abb. 5.22a), ist auch bei Einzelreizen des Eingangs E2 ein vergrößertes EPSP zu sehen („heterosynaptische" LTP).
- Werden die Eingänge E1 und E2 abwechselnd, gegenphasig gereizt, nimmt die Amplitude der EPSP über lange Zeit ab (➤ Abb. 5.22b). Dieses Phänomen wird als **Langzeitdepression** (Long-Term-Depression, LTD) bezeichnet.

LTP und LTD sind nicht nur im Hippocampus, sondern auch im Neokortex und in anderen ZNS-Strukturen – wenn auch in

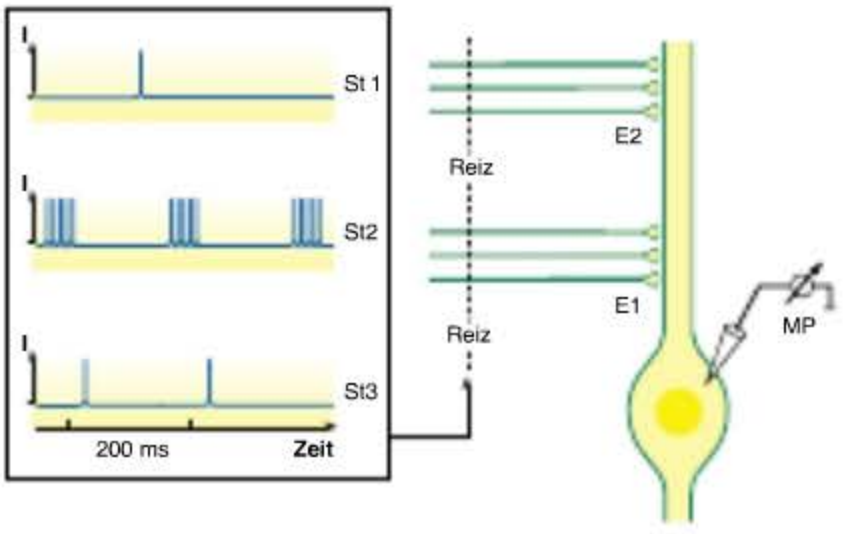


Abb. 5.20 Versuchsanordnung zur Analyse plastischer Eigenschaften von exzitatorischen Synapsen an einer Pyramidenzelle des Hippocampus. Afferente Fasern werden mit elektrischen Einzelimpulsen (St1) und Impulsserien (St2 und St3) bestimmter Intensität (I) gereizt; die resultierenden Erregungen werden an somanahen (E1) bzw. somafernen (E2) exzitatorischen Synapsen auf eine Pyramidenzelle übertragen, in deren Soma das Membranpotenzial (MP) gemessen wird.

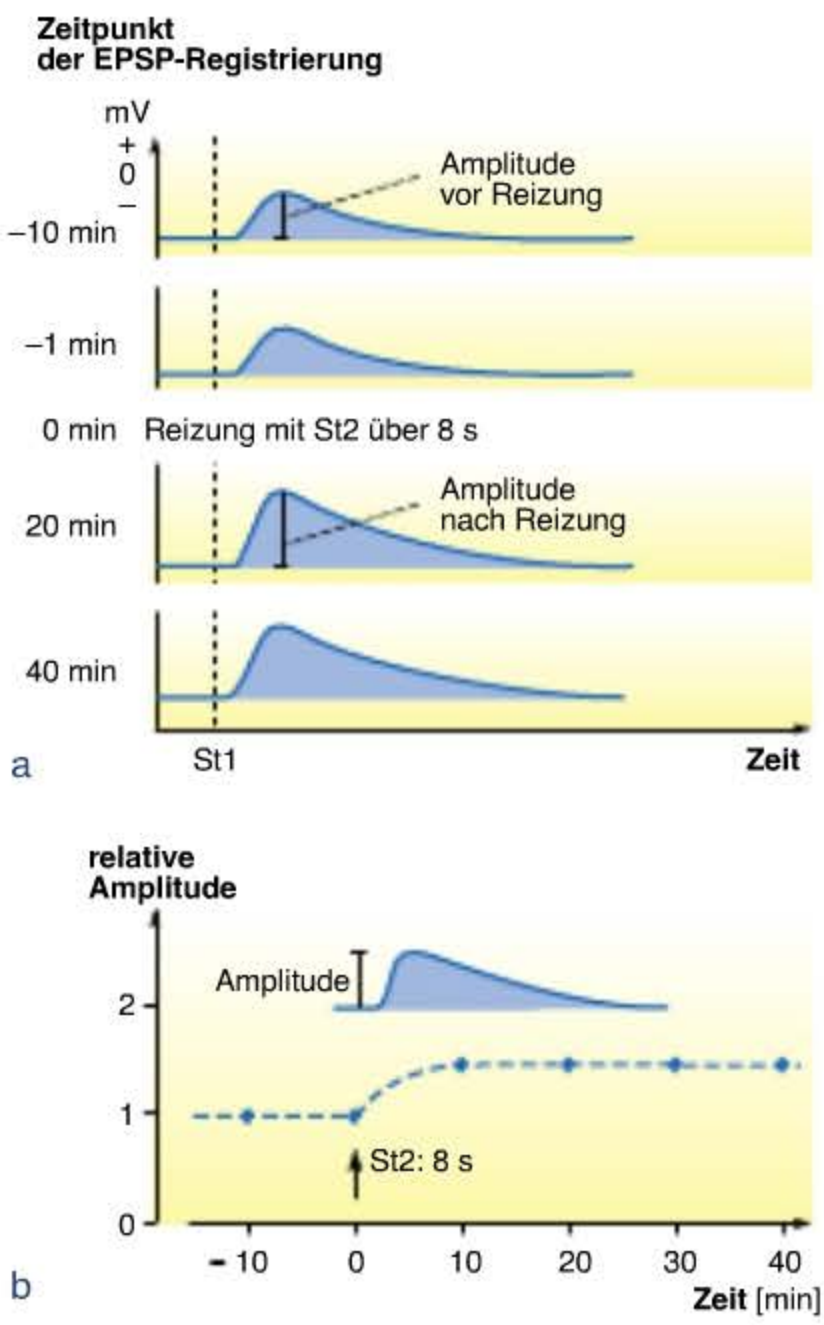


Abb. 5.21 Langzeitpotenzierung somanaher Synapsen eines Hippocampusneurons (nach dem Versuchsaufbau in ➤ Abb. 5.20).
a Registrierungen von EPSP (ausgelöst durch Reizung von E1 mit Einzelreiz St1) vor und nach 8 s dauernder hochfrequenter Reizung mit St2.
b Relative Änderungen der Amplituden der EPSP nach St2 (8 s).

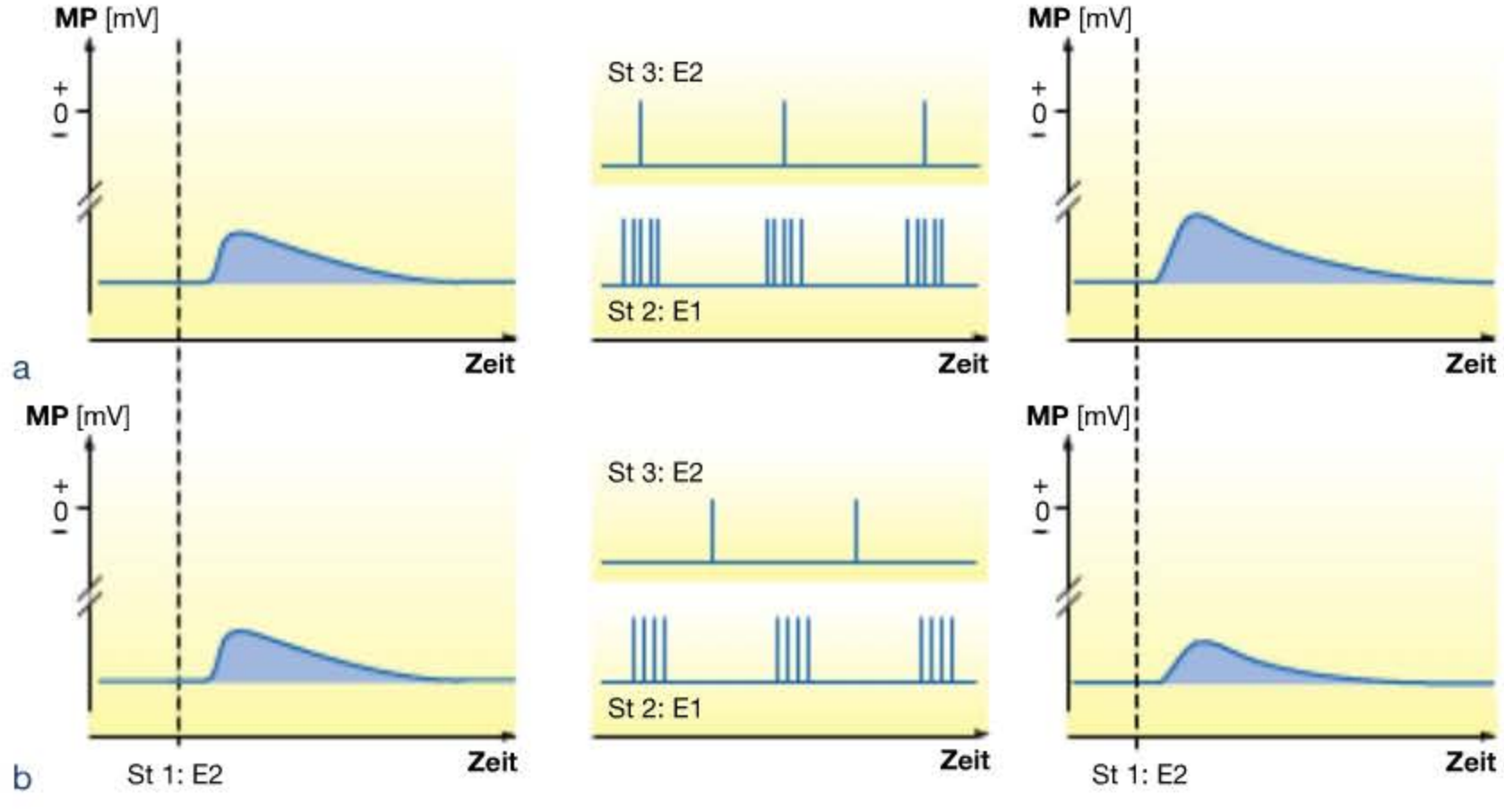


Abb. 5.22 Übertragungseffizienz somaferner Synapsen (nach dem Versuchsaufbau in ➤ Abb. 5.20). Am Eingang E2 sind heterosynaptische Veränderungen nachweisbar, wenn der Eingang E1 mit dem Impulsmuster St2 gereizt wird.
a Gleichzeitige, 8 s dauernde Reizung der Eingänge E1 und E2 mit gleichphasigen Reizen (mittlere Abbildung) vergrößert die Amplitude der durch St1 an E2 ausgelösten EPSP (Vergleich der rechten zur linken Abbildung; heterosynaptische Potenzierung).
b Gegenphasige Stimulation von E1 und E2 (mittlere Abbildung) verringert die Amplitude der durch St1 an E2 ausgelösten EPSP (Vergleich der rechten zur linken Abbildung; heterosynaptische Depression) [5.9].

der Regel weniger ausgeprägt – beobachtet und immer wieder mit Gedächtnisbildung in Verbindung gebracht worden.

Bestätigung durch EEG-Analysen Die Bedeutung des zeitlichen Zusammenspiels der Aktivierungen verschiedener Eingänge ist durch EEG-Analysen bestätigt worden: Probanden behielten immer dann ein Wort in einem Erinnerungstest, wenn EEG-Wellen von etwa 40 Hz (sog. γ-Wellen) im Hippocampus und im rhinalen Kortex für einige hundert Millisekunden hochsynchronisiert waren. Umgekehrt hatte immer dann, wenn die zu lernenden Wörter nicht gespeichert worden waren, auch die Synchronisation in der Lernphase gefehlt.

Biochemische Phänomene

Prä- und postsynaptische Änderungen Eine lange anhaltende Steigerung der synaptischen Übertragungseffizienz lässt sich u. a. auf präsynaptische Prozesse zurückführen (➤ Abb. 5.23). Langzeitpotenzierung muss aber auch einen postsynaptischen Mechanismus haben, da eine heterosynaptische LTP sonst nicht zu erklären wäre. Eine Schlüsselrolle scheint dabei ebenfalls die erhöhte intrazelluläre Ca^{2+}-Konzentration zu spielen (➤ Abb. 5.23). Diese Konzentrationserhöhung hat mehrere Ursachen:

- Ca^{2+} strömt nach einer Depolarisation über spannungsgesteuerte Calciumkanäle ein,
- Ca^{2+} kann aber auch durch rezeptorgesteuerte Kanäle in die Zelle einströmen.

Beispielsweise kann eine hohe Glutamatkonzentration, wie sie nach einer hochfrequenten Reizung von Eingang E1 in ➤ Abb. 5.20 möglich ist, einen Ca^{2+}-Einstrom verursachen, der ausreicht, eine Reihe von Ca^{2+}-abhängigen Prozessen auszulösen. Dazu müssen 2 Voraussetzungen erfüllt sein:

- Glutamat muss an einen NMDA-Rezeptor binden (➤ Kap. 2.4.2).
- Die Zellmembran muss z. B. durch Aktivierung anderer Glutamatrezeptoren (z. B. AMPA-Rezeptoren, ➤ Kap. 2.4.2) so stark depolarisiert sein, dass Magnesiumionen, die diesen Kanal normalerweise blockieren, aus der Kanalpore austreten und einen Ca^{2+}-Einstrom zulassen.

Die Depolarisation kann dabei Folge der Glutamatfreisetzung aus den Synapsen des Eingangs E1 oder das Ergebnis der Erregung des Eingangs E2 bzw. beider Eingänge sein. So lassen sich im ZNS durch die gleichzeitige Aktivierung von benachbarten synaptischen Eingängen **kooperativ** LTP auslösen, selbst wenn die Aktivierung eines Eingangs nicht ausreichen würde, die für LTP offenbar notwendige intrazelluläre Ca^{2+}-Konzentration zu erreichen.

Mechanismen der LTP-Entstehung An vielen Neuronen des ZNS lässt sich die Entwicklung einer LTP durch NMDA-Antagonisten unterdrücken. In anderen Neuronen haben diese Antagonisten keinen Einfluss auf die LTP-Entstehung. Daher gibt es NMDA-unabhängige LTP-Mechanismen. Sie werden u. a. über Opioidrezeptoren und durch sog. metabotrope Glutamatrezeptoren ausgelöst, die über G-Proteine Second-Messenger-Kaskaden aktivieren. Schließlich wird diskutiert, dass

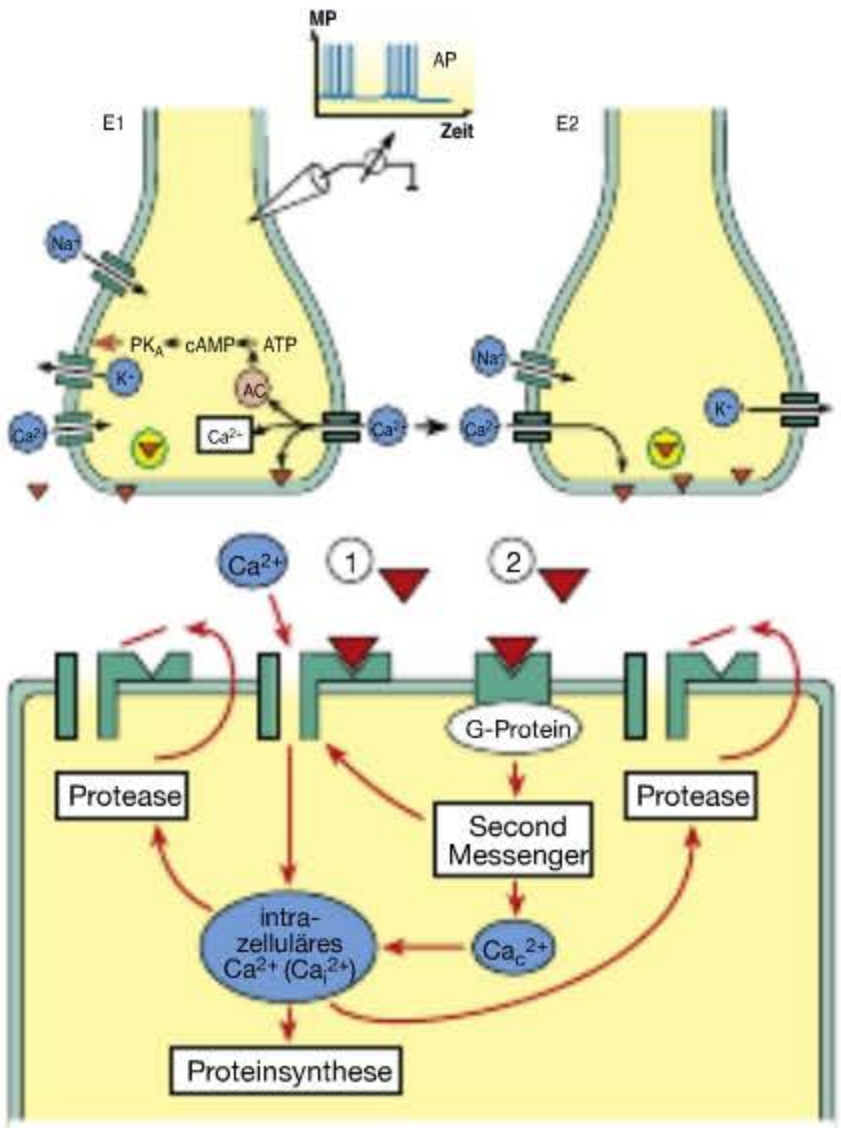


Abb. 5.23 Mögliche prä- und postsynaptische Mechanismen, die zur Langzeitpotenzierung beitragen. Präsynaptische Mechanismen: Eine hochfrequente Entladung der präsynaptischen afferenten Faser E1 erhöht den Ca^{2+}-Einstrom in den synaptischen Endknopf. Die erhöhte intrazelluläre Ca^{2+}-Konzentration aktiviert u. a. die Adenylatcyclase (AC), die cAMP bildet, das seinerseits Proteinkinasen (PK) aktiviert. Die Proteinkinasen vermindern durch Phosphorylierung die Permeabilität eines Kaliumkanalproteins, sodass die Aktionspotenziale (AP) länger werden. Das führt zu einem zusätzlichen Ca^{2+}-Einstrom und zu vermehrter Freisetzung von Transmittern. Postsynaptische Mechanismen: Die vermehrte Bindung von Transmittern erhöht den Ca^{2+}-Einstrom und die intrazelluläre Ca^{2+}-Konzentration. Das aktiviert eine Protease, die zusätzliche Rezeptorbindungsstellen freilegt. Durch Aktivierung membranständiger Enzymsysteme entstehen Second Messenger, die Calcium aus Calcisomen (Ca^{2+}_C) freisetzen, den Ca^{2+}-Einstrom aus dem extrazellulären Raum vergrößern und damit auch die Proteaseaktivität steigern, die die Rezeptordichte der subsynaptischen Membran des Eingangs E2 erhöht. Durch Eiweißsynthese werden die synaptischen Veränderungen konsolidiert.

flüchtige Gase wie NO an der LTP-Genese beteiligt sind, indem sie die Transmitterfreisetzung aus vorgeschalteten Synapsen modulieren.

Langzeitänderungen Über welche Mechanismen Ca^{2+} die synaptische Übertragung über Stunden verbessert, ist noch unklar. So gibt es Hinweise, dass durch eine erhöhte Ca^{2+}-Konzentration in der Zelle Proteasen aktiviert werden, die Rezeptorbindungsstellen für Transmitter freilegen und damit die mögliche Zahl der Transmitter-Rezeptor-Komplexe unter den Synapsen E1 und E2 erhöhen (heterosynaptische Potenzierung):

- Eine Aktivierung der **Phospholipase C** führt zur Bildung von Inositolpolyphosphaten, die Ca^{2+} aus intrazellulären Speichern freisetzen und damit das intrazelluläre Ca^{2+}-Signal verstärken.
- Bei der Spaltung von Phosphatidylinositoldiphosphat (PIP_2) entsteht Diacylglycerin (DAG). In Anwesenheit von Ca^{2+} aktiviert es **Proteinkinase C,** die u. a. Membranproteine phosphoryliert und damit Membraneigenschaften verändert. Proteinkinase C steigert über Tage die neuronale Erregbarkeit, indem es die K^+-Leitfähigkeit senkt.
- Darüber hinaus wird die Eiweißsynthese in den Zellen spezifisch gesteigert. Die **vermehrte Eiweißbildung** ist schließlich Voraussetzung für die Neubildung von Membranproteinen, für eine Vergrößerung dendritischer Feinstrukturen und für die Sprossung von neuen Dendriten.

Erst durch diese zum Teil morphologisch erfassbaren Veränderungen werden die Informationen aus dem Kurzzeitgedächtnis dauerhaft in das Langzeitgedächtnis übertragen. Für dieses Konzept spricht u. a. die Beobachtung, dass eine Übernahme von Neugelerntem in das Langzeitgedächtnis verhindert werden kann, wenn während der Lernphase Hemmstoffe der Eiweißsynthese appliziert werden. Das Kurzzeitgedächtnis wird von diesen Substanzen dagegen nicht beeinträchtigt.

MERKE

Signifikante Änderungen der bioelektrischen Aktivität können in Neuronenverbänden zu Langzeitpotenzierung und Langzeitdepression führen. Diese Veränderungen der synaptischen Übertragungseffizienz, die auf prä- und postsynaptischen Prozessen beruhen können, verlöschen innerhalb von etwa 1 Stunde, wenn sie nicht durch strukturelle Änderungen konsolidiert und damit ins Langzeitgedächtnis überführt werden.

Nach den beschriebenen Vorstellungen werden Informationen im ZNS durch Modifikationen und Neubildungen von Synapsen langfristig gespeichert. Damit werden möglicherweise spezifische Neuronenpopulationen so eng miteinander verknüpft, dass sie sich als funktionelle Speichereinheiten betrachten lassen. Solche durch Lernen geprägte, verstärkt kooperierende Neuronenpopulationen können in unserem Gehirn in einer nicht mehr zu überschauenden Anzahl nebeneinander bestehen und mit einer großen Anzahl weiterer Speichereinheiten interagieren.

Abruf von Gedächtnisinhalten

Es gibt zahlreiche Hinweise, dass laterale Abschnitte des Temporalpols und des Frontalhirns miteinander kooperieren müssen, um bewusste Erinnerungen zu wecken. Diese Strukturen sind über starke Faserbündel (Fasciculus uncinatus) miteinander verbunden, deren Durchtrennung zur retrograden Amnesie führt, während der Abruf prozeduraler Informationen weiterhin möglich ist. Diese Beobachtung und Stoffwechseluntersuchungen in der Hirnrinde beim Abruf gespeicherter Daten deuten darauf hin, dass nicht einzelne Neurone, sondern ausgedehnte neuronale Netze am Abruf von Gedächtnisinhalten beteiligt sind. Der Mechanismus der Rückführung von mole-

kular gespeicherten Informationen in bioelektrische Impulsmuster, der bei einem Abruf von Informationen aus dem Langzeitgedächtnis ablaufen muss, ist zurzeit unklar. Möglicherweise erfasst die Aktivierung eines kritischen Anteils von Neuronen einer Speichereinheit bevorzugt auch jene Nervenzellen, die bei der Abspeicherung ebenfalls aktiviert worden waren. Eine solche Speichereinheit könnte aus Millionen von Nervenzellen bestehen, deren reaktivierte – zeitlich und räumlich unterschiedlich ausgedehnte – bioelektrische Aktivitätsmuster die abgerufene Information enthalten. Die unüberschaubare Vielfalt von denkbaren Aktivitätsmustern in solchen komplexen Verbänden würde gleichzeitig die große Speicherkapazität unseres Gehirns erklären (➔ Abb. 5.18).

ZUSAMMENFASSUNG

Lernformen

Es gibt verschiedene Lernformen. Klassische und operante Konditionierungen werden als assoziatives Lernen bezeichnet, weil das Gehirn hier Reize und Reaktionen verknüpft. Bei der klassischen Konditionierung wird durch gleichzeitige Darbietung eines unbedingten und eines zunächst neutralen Reizes z. B. eine vegetative Funktion ausgelöst, die nach mehrfacher Wiederholung der beiden Reize schließlich auch durch den ursprünglich neutralen Reiz initiiert werden kann. Er ist nun zum bedingten Reiz geworden. Bei der operanten Konditionierung ist die Verknüpfung zwischen Reiz und Belohnung oder Bestrafung Voraussetzung für die Verhaltensänderungen. Wenn bedingte Reize isoliert (ohne unbedingte Reize) wiederholt werden, erlischt die konditionierte Antwort. Ebenso erlischt die Verhaltensänderung bei der operanten Konditionierung, wenn Belohnung oder Bestrafung ausbleiben. Hier und bei anderen nicht assoziativen Formen des Lernens wie Habituation ändert sich Verhalten durch Wiederholung von Reizen. Die ersten uns unbekannten akustischen Reize lösen höchste Aufmerksamkeit aus. Bei weiteren gleichen Reizen ohne „Folgen für uns" erlahmt unser Interesse. Wir haben gelernt, dass dieser Reiz unbedeutend ist, und zeigen Habituation. Wird dieser Reiz aber mit einem neuen Reiz gekoppelt, kann er erneut unsere Aufmerksamkeit wecken.

Für uns Menschen sind darüber hinaus Lernen durch Einsicht und Lernen durch Imitation von Bedeutung.

Gedächtnisspeicher

Voraussetzung für Lernen ist, dass Informationen gespeichert werden können. Dies geschieht in hintereinandergeschalteten Speichern:

- Im sensorischen Gedächtnis werden die von den Sinneszellen einlaufenden Informationen für Bruchteile einer Sekunde gespeichert, dabei u. a. auf ihre globale Bedeutung untersucht und eventuell umcodiert.
- Im Kurzzeitspeicher (primäres Gedächtnis) werden wenige ausgewählte Informationen für Sekunden zwischengespeichert. Dabei löschen sie ältere Daten. Im primären Gedächtnis findet auch eine Verbalisierung der Informationen statt. Werden die verbalisierten Informationen „memoriert", kann die Speicherzeit auf Minuten ausgedehnt werden.
- Aus diesem Gedächtnis gelangen die Informationen schließlich in das sekundäre und das tertiäre Gedächtnis, wo Informationen gespeichert werden, die längerfristig benötigt werden. Während die Zugriffszeit auf Daten im sekundären Gedächtnis relativ lang ist, erinnern wir uns an Daten aus dem tertiären Gedächtnis in kürzester Zeit.

Explizites und implizites Gedächtnis

Die Inhalte dieser Gedächtnisstufen sind in erster Linie in einem Gedächtnissystem gespeichert, das als explizit bezeichnet wird, weil wir die Inhalte dieser Speicher mit Worten erklären können. In diesem expliziten oder deklarativen Speicher werden semantische und episodische Inhalte gespeichert. Die Speicher, in die über den Hippocampus und das limbische System eingelesen wird, befinden sich wahrscheinlich in den Assoziationsarealen des Neokortex. Am Abruf der gespeicherten Inhalte ist der temporofrontale Kortex beteiligt. Dem expliziten Gedächtnis wird das implizite Gedächtnis gegenübergestellt. Hier werden Informationen in einem für „Priming" spezialisierten vorbewussten Gedächtnis gespeichert, das sich wahrscheinlich im Bereich des sensorischen Kortex befindet und das z. B. Kleinstkindern das Wiedererkennen von Sinneseindrücken ermöglicht. Erwachsene benutzen das Priming, wenn sie z. B. unvollständige Wörter intuitiv ergänzen. Zum impliziten Gedächtnis gehört auch das prozedurale Gedächtnis, in dem Informationen zu Fertigkeiten gespeichert werden. An diesem Gedächtnis sind u. a. Basalganglien, das Kleinhirn, der motorische Kortex u. a. beteiligt.

Langzeitspeicherung von Informationen

Während Informationen im Langzeitgedächtnis in molekularer Form „stabil" gespeichert sind, sind die Kurzzeitspeicher sehr störanfällig. Daraus wurde das Konzept entwickelt, dass Inhalte im Kurzzeitspeicher auf transienten bioelektrischen Phänomenen wie kreisenden Erregungen basieren. Um solche flüchtigen Inhalte in eine stabile, auf Eiweißneusynthese basierende Speicherform zu überführen, benötigt das Gehirn Zeit (> 30 Minuten) und damit einen Mechanismus zur Zwischenspeicherung. Dieser Mechanismus besteht in einer lang anhaltenden Verstärkung (Long-Term-Potentiation, LTP) oder einer ebenso lang anhaltenden Schwächung (Long-Term-Depression, LTD) der Übertragungseffizienz von Synapsen. Da diese Zwischenspeicherung Stunden anhalten kann, haben die Neurone ausreichend Zeit, durch Proteinneusynthese strukturelle Änderungen in den betroffenen Neuronen und damit eine wenig störanfällige Langzeitspeicherung zu schaffen.

068 IMPP-Fragen

Fragen

1 Was ist Lernen, was ist Gedächtnis?

2 Welche Formen des Gedächtnisses sind differenzierbar, und wie können sie im Hinblick auf ihre Leistung charakterisiert werden?
Denken Sie bei der Beantwortung an:
- sensorisches Gedächtnis,
- Kurzzeitgedächtnis/primäres Gedächtnis,
- Langzeitgedächtnis/sekundäres und tertiäres Gedächtnis.

3 Welche Formen der Amnesie kennen Sie?

5.4 Integrative Funktionen des Kortex

H.J. Luhmann

Kasuistik

Herbert, 77 Jahre alt und Rechtshänder, wurde einen Tag nach plötzlich auftretenden Sprachstörungen, Kopfschmerzen und Schwindel in eine Klinik eingeliefert. Neben den weiterhin bestehenden Sprachstörungen stellten die Ärzte dort eine homonyme rechtsseitige Hemianopsie (Scheuklappenblindheit), eine leichte Parese der rechten Gesichtshälfte und eine schwache rechtsseitige Hemiparese fest. Der Patient wies neben einer Agraphie (Unfähigkeit zu schreiben, obwohl die Motorik funktioniert) erhebliche Defizite in der Spontansprache auf, und auch Sprachverständnis und Objektbenennung waren massiv gestört. Hingegen konnte er Sätze problemlos nachsprechen und Texte einwandfrei laut vorlesen.

In der Magnetresonanztomographie konnte man einen Infarkt im linken frontalen und parietookzipitalen Kortex, einschließlich Gyrus angularis, erkennen. Eine weitere Untersuchung mittels SPECT 2 Wochen nach dem Auftreten des Infarkts zeigte, dass in großen Bereichen der linken Hemisphäre eine Minderperfusion vorlag. Mit dem Wada-Test, bei dem durch Injektion eines Anästhetikums in die linke A. carotis interna kurzfristig die linke Hemisphäre blockiert wurde, konnte die Sprachdominanz der linken Hirnhälfte nachgewiesen werden.

In den folgenden 3 Monaten verbesserte sich Herberts Spontansprache nicht wesentlich, und auch die Agraphie blieb bestehen. Hingegen machte der Patient Fortschritte beim Benennen von Objekten und bei der Beschreibung von Szenen.

Die Diagnose lautet gemischt-transkortikale Aphasie, gekennzeichnet dadurch, dass Sprachantrieb und Sprachverständnis gleichermaßen beeinträchtigt sind. Wie bei allen transkortikalen Aphasien weisen die betroffenen Patienten jedoch gute Nachsprechleistungen auf.

Nach Maeshima et al., Neuroradiology 2002; 44:133–7.

Zur Orientierung

Der Neokortex wird strukturell und funktionell in mehr als 50 Areale untergliedert, die durch einen modularen und üblicherweise 6-schichtigen Aufbau charakterisiert sind. Innerhalb einer kortikalen Kolumne wird der thalamokortikale Eingang über intra- und interlaminäre Verbindungen verarbeitet (s. a. ➤ Kap. 3.1.4). Die in mehrere Teilaspekte zerlegte Information wird parallel über unterschiedliche Signalwege in anderen Kortexarealen weiterverarbeitet und in multimodalen Assoziationsarealen mit anderen Sinneseindrücken verglichen. Störungen dieses kortikalen Informationsweges durch Schädigungen in bestimmten kortikalen Arealen führen zu spezifischen Ausfällen wie Agnosien, Neglect und Apraxien. In den primären sensorischen und motorischen Arealen ist die Umwelt oder der eigene Körper topographisch repräsentiert. Diese geordnete Repräsentation des personalen Raums ist durch Erfahrung und pathophysiologische Ereignisse modifizierbar.

Die beiden kortikalen Hemisphären unterscheiden sich nicht nur in ihrer Struktur, sondern auch in ihrer Funktion. Das für die Sprachproduktion verantwortliche Broca-Areal und das für das Sprachverständnis relevante Wernicke-Areal sind üblicherweise linkshemisphärisch lokalisiert. Schädigungen in diesen Regionen oder in anderen an Sprachleistungen beteiligten Strukturen führen zu definierten Sprachstörungen (Aphasien). Die beiden Hirnhälften unterscheiden sich auch hinsichtlich der Lokalisation bestimmter sensorischer und motorischer Fähigkeiten, wobei für diese Funktionen auch geschlechtsspezifische Unterschiede zu beobachten sind. Die beiden Hirnhälften sind über die Faserbündel im Corpus callosum und in der vorderen Kommissur miteinander verbunden. Eine operative Durchtrennung dieser Verbindungen („Split-Brain") oder Schädigungen dieser Strukturen (Diskonnektivitätssyndrom) führen zu Sprach- und Wahrnehmungsstörungen.

5.4.1 Gliederung des Kortex

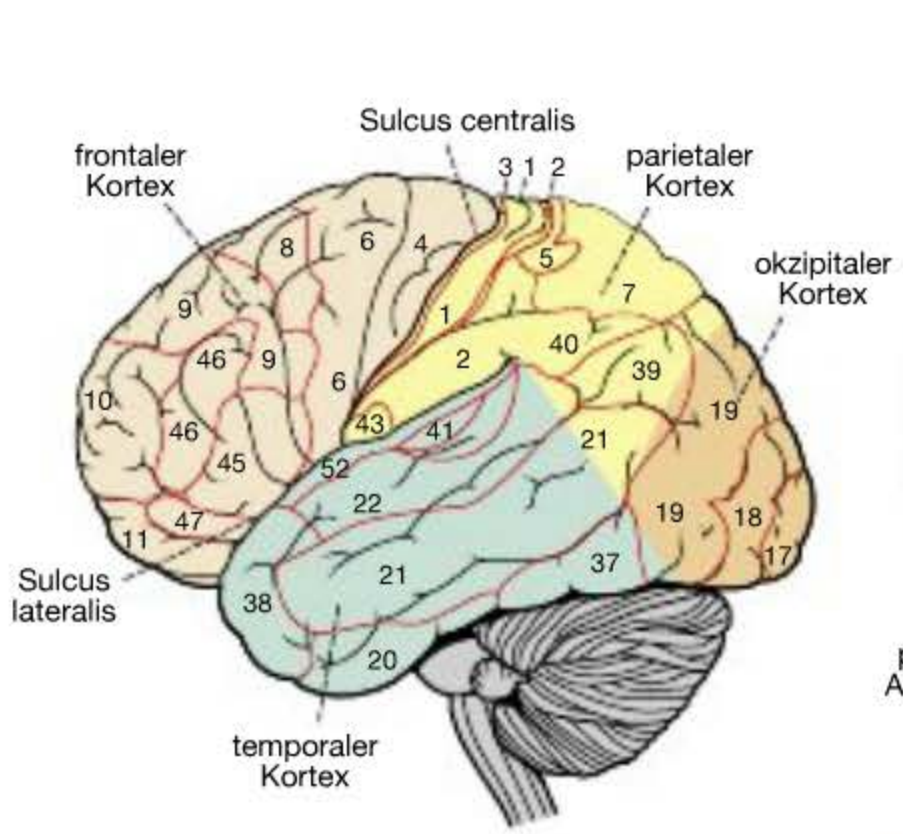
Der Kortex wird aufgrund seiner histologischen Struktur, Entwicklungsgeschichte oder Funktion in unterschiedliche Regionen unterteilt (➤ Abb. 5.24, ➤ Tab. 5.5). Der üblicherweise 6-schichtige Neokortex (Isokortex, griech. *isos* = gleich, weil histologisch relativ gleichförmig) ist die phylogenetisch jüngste Entwicklung des Gehirns und kennzeichnet die Säugetiere. Der ältere Archikortex (vor allem Hippocampusformation) und der Paläokortex (Rhinencephalon, kortikale Regionen des Riechhirns) bilden gemeinsam den aus weniger oder mehr als 6 Schichten aufgebauten Allokortex (= „anderer" Kortex).

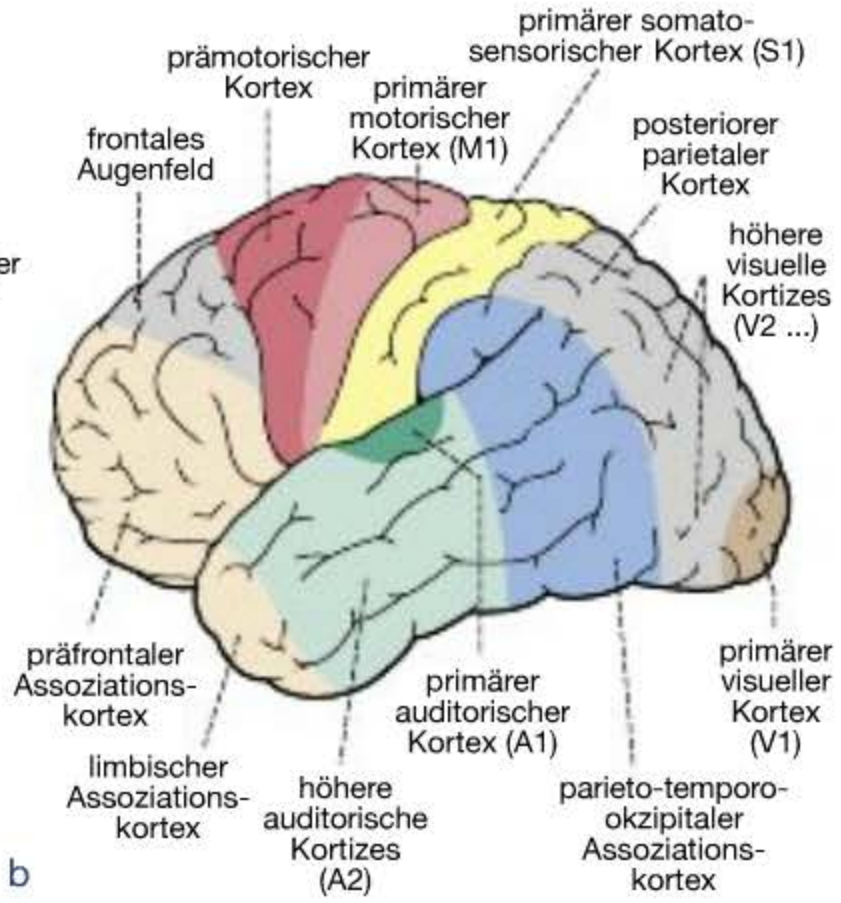
Strukturelle Gliederung des Kortex

Aufteilung in Lappen Durch die für den Neokortex charakteristische Faltung seiner Oberfläche mit zahlreichen Windungen (Gyri) und Furchen (Sulci) wird im Laufe der Primatenevolution eine enorme Größenzunahme erreicht. Die entfaltete Großhirnrinde von Homo sapiens würde mit ca. 1800 cm^2 etwa 4 Seiten des vorliegenden Buchs bedecken. Der Neokortex wird aufgrund der Lage größerer Sulci in 4 Anteile untergliedert (➤ Abb. 5.24a):

- frontaler Kortex (Lobus frontalis),
- parietaler Kortex (Lobus parietalis),
- temporaler Kortex (Lobus temporalis),
- okzipitaler Kortex (Lobus occipitalis).

Neokortikale Areale Im Jahr 1909 unterschied Brodmann aufgrund zytoarchitektonischer Merkmale 52 neokortikale Areale (s. Nummerierung in ➤ Abb. 5.24a). Diese Karte bildet bis zum heutigen Tage die Grundlage der Hirnrindengliederung, jedoch zeigen funktionell orientierte Studien häufig ein etwas anderes Bild (➤ Abb. 5.24b). Des Weiteren bestehen zum Teil erhebliche interindividuelle Unterschiede in der Lokalisation und Größe einzelner kortikaler Areale.





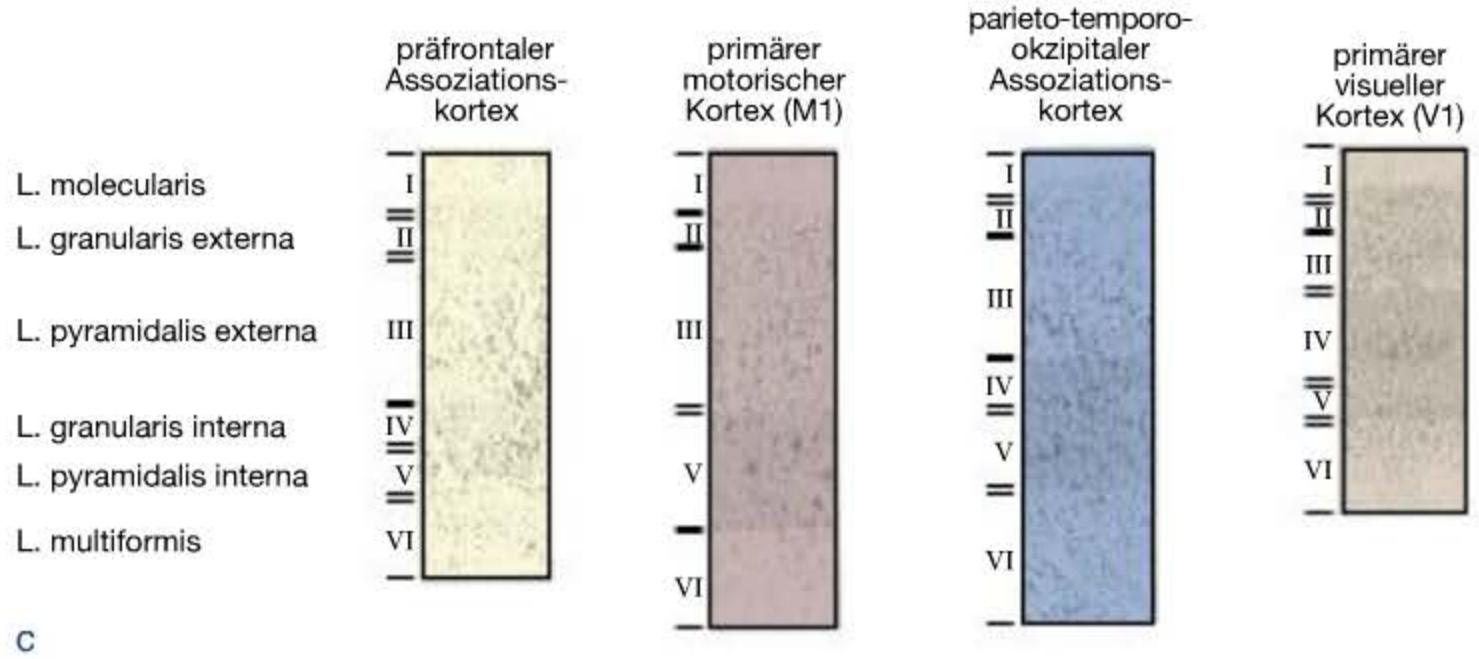


Abb. 5.24 Gliederung des linken menschlichen Neokortex und laminärer Aufbau verschiedener neokortikaler Areale.
a Lateralansicht mit farblicher Markierung des Okzipital-, Parietal-, Frontal- und Temporallappens. Gliederung der menschlichen Hirnrinde nach Brodmann (1909) aufgrund zytoarchitektonischer Merkmale in 52 Felder.
b Lage unterschiedlicher sensorischer, motorischer und assoziativer Rindenfelder. Der primäre auditorische Kortex liegt auf der Heschl-Querwindung des Temporallappens innerhalb des Sulcus lateralis und ist nur teilweise sichtbar.
c Zytoarchitektonische Gliederung des zerebralen Kortex. Mit Ausnahme des motorischen Kortex („agranulärer Kortex") weist der Neokortex eine charakteristische sechsschichtige Struktur auf [5.10].

Zytoarchitektur Zytoarchitektonisch ist der Neokortex durch seine Gliederung in üblicherweise 6 horizontale, parallel zur Hirnoberfläche verlaufende Schichten gekennzeichnet. Diese 6 Schichten unterscheiden sich hinsichtlich der Dichte, Größe, Form, Funktion und synaptischen Verschaltung ihrer Nervenzellen (➤ Abb. 5.24c). So enthält der primäre motorische Kortex (M1) in der Nissl-Färbung Betz-Riesenpyramidenzellen in der Schicht V (Lamina pyramidalis interna), während ihm die Schicht IV fehlt (Lamina granularis). Er wird daher auch als agranulärer Kortex bezeichnet. Hingegen weist der primäre visuelle Kortex eine sehr dicke Schicht IV auf, die in weitere Unterschichten gegliedert wird.

Primäre Rindenfelder Kortikale Areale, die über spezifische Thalamuskerne (Corpus geniculatum laterale, ventrobasaler Komplex, Corpus geniculatum mediale) Signale direkt von den sensorischen Rezeptoren erhalten, werden als primäre Rindenfelder (primärer visueller, somatosensorischer bzw. auditorischer Kortex) bezeichnet. In diesen primären Kortexarealen (Area 17 = V1; Areae 1, 2, 3a, 3b = S1; Area 41 = A1) ist der eigene Körper oder die Umwelt topographisch repräsentiert:

Tab. 5.5 Funktion und Lokalisation der wichtigsten kortikalen Areale.

kortikales Areal	Brodmann-Areal	Funktion
primärer somatosensorischer Kortex (S1)	1, 3a, 3b, Teile von 2	Proprio-, Mechano-, Nozi-, Thermozeption
sekundärer somatosensorischer Kortex (S2)	Teile von 2	
posteriorer parietaler Assoziationskortex	5, 7	somatosensorisch, visuell
primärer visueller Kortex (V1, Area striata)	17	Form-, Farben-, Bewegungs-, Tiefensehen
sekundärer visueller Kortex (V2)	18	
tertiärer visueller Kortex (V3)	Teile von 19	hauptsächlich Formsehen
V4	Teile von 19	hauptsächlich Farbensehen
mediotemporaler Kortex (V5, MT)	Teile von 19	hauptsächlich Bewegungssehen
inferior-temporaler Assoziationskortex	20, 21	visuell
primärer auditorischer Kortex (A1)	41	Tonfrequenzen
sekundärer auditorischer Kortex (A2)	42	Geräusche, Melodien, Wörter, Sätze
Wernicke-Sprachzentrum (meist links)	22	Sprachverständnis
Broca-Sprachzentrum (meist links)	44, 45	Sprachproduktion
parieto-temporo-okzipitaler Assoziationskortex	39, 40 (19, 21, 22, 37)	Sprache, höhere sensorische Funktionen
primärer motorischer Kortex (M1)	4	Ausführung motorisches Programm
prämotorischer Kortex	6, 8	Abruf und Koordination motorisches Programm
präfrontaler Assoziationskortex	rostral zu 6, 8	Bewegungsplanung, kognitives Verhalten
limbischer Assoziationskortex	23, 24, 38, 28, 11	Gefühle und Gedächtnis

- Im primären somatosensorischen Kortex im Gyrus postcentralis ist die gesamte Körperoberfläche topographisch – mit unterschiedlicher Gewichtung der einzelnen Körperregionen – repräsentiert (Somatotopie, ➔ Abb. 3.16). Im primären somatosensorischen Kortex existieren 4 nahezu vollständige Karten mit unterschiedlichen Funktionen in den Arealen 1 (sensorische Information aus der Haut), 2 (Muskel- und Gelenkinformation), 3a (Propriozeption der Gliedmaßen) und 3b (Tastsinn).
- Eine nahezu spiegelbildliche topographische Organisation findet man im primären motorischen Kortex (Area 4 = M1) im Gyrus praecentralis (motorischer Homunkulus, ➔ Abb. 4.26).
- Weitere geordnete Repräsentationen des personalen Raums findet man im primären visuellen Kortex (Retinotopie) und primären auditorischen Kortex (Tonotopie).

Klinik

Jackson-Epilepsie Die topographische Abbildung einer Körperhälfte im kontralateralen somatosensorischen Kortex wird klinisch bei der Jackson-Epilepsie deutlich (benannt nach dem Neurologen John H. Jackson). Dabei beginnt der Anfall gewöhnlich mit einem Taubheitsgefühl oder einem Brennen und Prickeln (Parästhesie) in den Fingerspitzen einer Körperhälfte und breitet sich dann graduell über Hand, Arm, Schulter und Rücken bis hinab in das Bein aus (sog. March of Convulsion). Dieses Ausbreitungsmuster spiegelt die somatosensorische Repräsentation im Gyrus postcentralis wider (➔ Abb. 3.16).

Funktionelle Gliederung des Kortex

Neben der bisher beschriebenen Gliederung des Neokortex aufgrund struktureller Kriterien können neokortikale Areale auch nach ihren funktionellen Eigenschaften differenziert werden.

Intrakortikaler Informationsfluss Die primären Rindenfelder (V1, S1 und A1 in ➔ Abb. 5.24b) stellen die ersten neokortikalen Verarbeitungsstufen der afferenten sensorischen Information von den Sinnesorganen dar. Die sensorische Information wird von den spezifischen Thalamuskernen über die thalamokortikale Projektion zunächst in die Schicht IV des jeweiligen primären Rindenfeldes geleitet (1 in ➔ Abb. 5.25a). Die bereits im Thalamus realisierte topographische Organisation des Körpers oder der Umwelt wird dabei durch eine Eins-zu-eins-Verschaltung fortgesetzt. Das axonale Innervationsmuster der thalamokortikalen Projektion ist in Schicht IV auf wenige hundert Mikrometer begrenzt und bildet die anatomische Basis für den modularen Aufbau des Neokortex. Beispielsweise weist die Schicht IV im primären visuellen Kortex die sog. okulären Dominanzsäulen auf, die ausschließlich Afferenzen von einem Auge erhalten (➔ Abb. 3.57). Innerhalb eines primären kortikalen Areals wird, von Schicht IV ausgehend, die Information vertikal über interlaminäre Verbindungen und horizontal über intralaminäre Projektionen weiterverarbeitet und gewinnt dadurch zunehmend an Spezifität. Der intrakortikale „Informationsfluss" innerhalb einer derartigen **kortikalen Säule** (Kolumne) wird durch die folgende Sequenz beschrieben: Schicht IV → Schicht II/III → Schicht V → Schicht VI → Schicht IV (➔ Abb. 5.25a). Innerhalb einer kortikalen Säule von wenigen hundert Mikrometer Durchmesser reagieren die Neurone in allen 6 Schichten auf die Erregung eines Sinnesre-

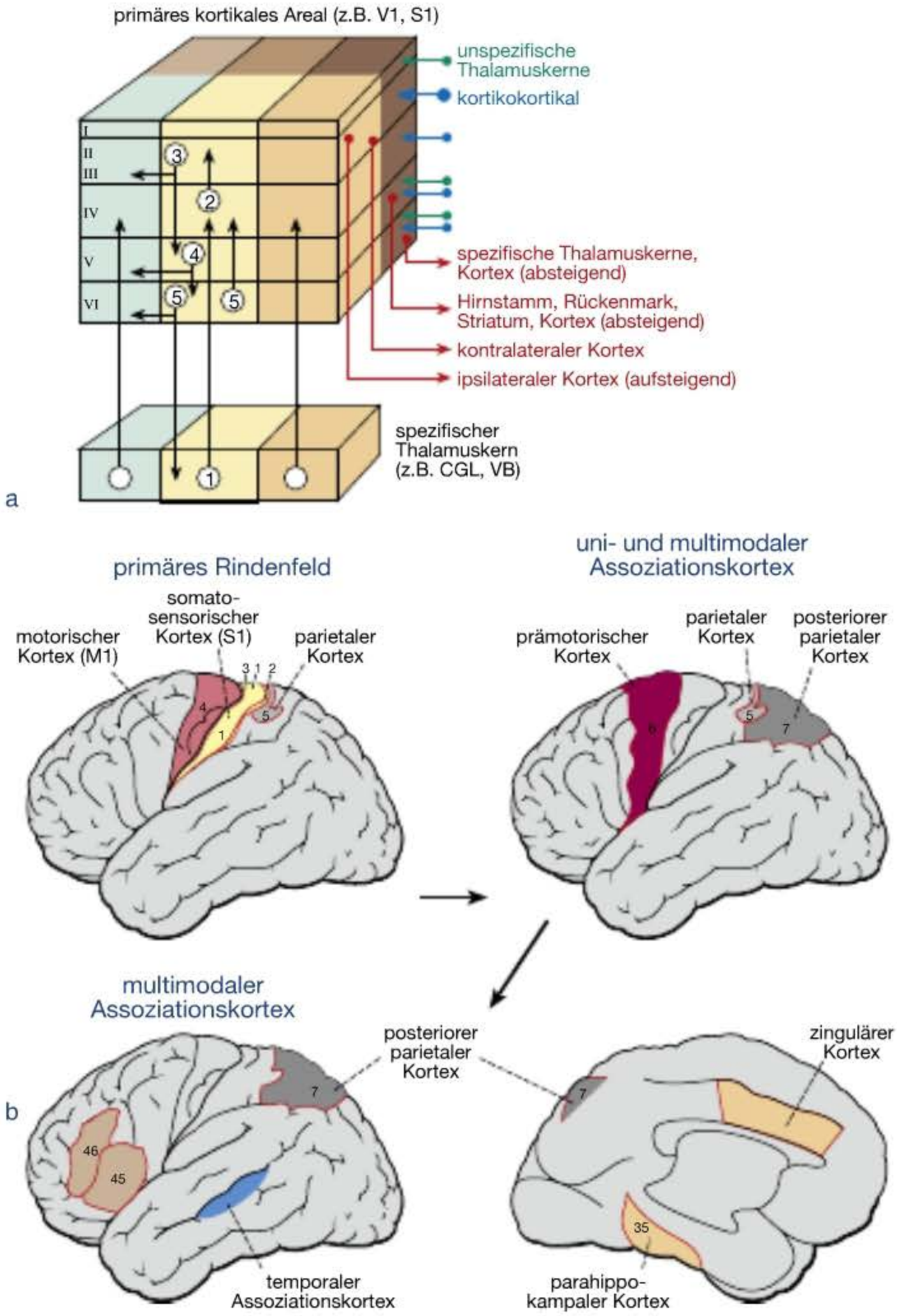


Abb. 5.25 Kolumnäre Organisation und Informationsverarbeitung im zerebralen Kortex.
a Schichtenspezifische afferente und efferente (rot) Verbindungen des Neokortex (Schema). Während Pyramidenzellen in den supragranulären Schichten II/III in höhere kortikale Areale projizieren (z. B. V1 nach V2), weisen infragranuläre Pyramidenzellen „absteigende" axonale Verbindungen auf (z. B. V2 nach V1). Sensorische Eingänge gelangen über den jeweiligen spezifischen Thalamuskern (z. B. Corpus geniculatum laterale, ventrobasaler Komplex) topographisch geordnet in die Schicht IV des entsprechenden primären kortikalen Areals (z. B. primärer visueller bzw. somatosensorischer Kortex). Von dort wird die Information sequenziell über die supragranulären Schichten II/III an Schicht V und schließlich Schicht VI weitergegeben. Schicht VI projiziert wiederum in Schicht IV und zurück in den Thalamus. Neben dieser intrakortikalen Informationsverarbeitung innerhalb einer funktionellen Kolumne existieren Wechselwirkungen zwischen benachbarten Kolumnen über horizontale Verbindungen. Weiterhin erhält der Kortex schichtenspezifisch kortikokortikale Eingänge aus anderen kortikalen Arealen (blau) und modulierende synaptische Eingänge aus den unspezifischen Thalamuskernen (grün).
b Weitergehende kortikale Verarbeitung der sensorischen Information am Beispiel des somatosensorischen Systems. Die eingetragenen Zahlen geben die Brodmann-Felder an. Die kortikale Informationsverarbeitung beginnt in einem primären kortikalen Areal und wird über unimodale Assoziationskortizes an multimodale Assoziationskortizes im temporalen, parahippokampalen und zingulären Kortex weitergeleitet, wo sie u. a. auch emotional bewertet wird; CGL = Corpus geniculatum laterale, VB = ventrobasaler Komplex.

zeptortyps. Die in Säulen angeordneten Nervenzellen bilden ein elementares strukturelles und funktionelles Modul und stellen ein grundlegendes Prinzip der Informationsverarbeitung im Neokortex dar.

Intrakortikale Quervernetzungen In den supra- und infragranulären Schichten wird die Information über axonale Querverbindungen auch in horizontaler Richtung weitergegeben, wobei u. a. Nervenzellen mit ähnlichen funktionellen Eigenschaften in benachbarten Säulen miteinander verbunden werden. Im visuellen Kortex werden z. B. Neurone mit gleicher Orientierungspräferenz, Farbselektivität oder Bewegungsrichtung zu einem lokalen Netzwerk (Ensemble) verknüpft (s. a. ➤ Abb. 3.57). Diese exzitatorischen intrakortikalen Quervernetzungen ermöglichen die Synchronisation von räumlich voneinander getrennten Neuronenpopulationen und eine einheitliche Wahrnehmung von Sinnesobjekten („Binding"-Prozess, z. B. bei Figur-Hintergrund-Diskrimination). Die synchrone Netzwerkaktivität weist dabei eine Frequenz von 30–80 Hz (γ-Rhythmus) auf (➤ Kap. 5.1.1).

Modulierende Einflüsse Die bisher beschriebenen afferenten, efferenten und intrakortikalen Interaktionen werden überwiegend über **glutamaterge** Synapsen weitergeleitet. Diese Information wird jedoch modifiziert, zum einen durch hemmende Interneurone in allen kortikalen Schichten, die den inhibitorischen Transmitter **GABA** nutzen, zum anderen erhalten neokortikale Areale einen modulierenden synaptischen Eingang aus den unspezifischen Thalamuskernen (z. B. Nuclei intralaminares) und aus dem aufsteigenden retikulären Aktivierungssystem (ARAS), das über unterschiedliche Neurotransmitter (Acetylcholin, Noradrenalin, Serotonin, Dopamin, Histamin) wirkt.

5.4.2 Informationsverarbeitung im Kortex

Verarbeitung sensorischer Information

Weiterleitung der Information Nach den intrakortikalen Verarbeitungsschritten in einem primären Kortexareal wird die Information über diverse Faserbahnen in andere Hirnregionen weitergeleitet (➤ Abb. 5.25a):

- Über die kortikothalamische Projektion der Schicht-VI-Pyramidenzellen wird eine Rückmeldung zum Thalamus gegeben,
- Schicht-V/VI-Pyramidenzellen projizieren in subkortikale Regionen,
- Pyramidenzellen der Schicht II/III projizieren ipsilateral über aufsteigende Assoziationsfasern in „höhere" (z. B. sekundäre, tertiäre) Kortexareale und über Kommissurenbahnen (Corpus callosum und Commissura anterior) in den kontralateralen Kortex.

Die Informationen werden dabei sowohl seriell wie auch parallel verarbeitet und gewinnen zunehmend an Spezifität.

Verarbeitung am Beispiel der somatosensorischen Information In ➤ Abb. 5.25b sind exemplarisch am somatosensorischen System die weiteren kortikalen Verarbeitungsschritte dargestellt. Nach der intrakortikalen Verarbeitung im primären somatosensorischen Kortex wird die Information an den primären motorischen Kortex und an den unimodalen parietalen Kortex (u. a. Area 5) weitergeleitet. Von dort erhalten der prämotorische Kortex (Area 6, 8) und das somatosensorische (multimodale) Assoziationsareal (Area 7) im posterior-parietalen Kortex einen Eingang. Zusätzlich ziehen Fasern des visuellen und auditorischen Systems in die Area 7. Dort werden die verschiedenen sensorischen Informationen zu einer integrierten Vorstellung über den Körper und die Umwelt in einer Repräsentation des peripersonalen Raums („grasping space") zusammengesetzt. Area 7 projiziert wiederum zum parahippokampalen und zingulären Kortex und zum temporalen Assoziationskortex, wo ebenfalls Informationen verschiedener Sinnessysteme zusammenfließen (multimodal). Ähnlich komplex erfolgt die serielle und parallele Verarbeitung visueller Reize, bei der mehr als 30 Kortexareale beteiligt sind.

Verarbeitung am Beispiel des visuellen Systems Die sensorische Information wird hinsichtlich ihrer unterschiedlichen Aspekte simultan in getrennten parallelen Bahnen verarbeitet. Diese für den zerebralen Kortex charakteristische Funktionsweise ist am visuellen System von Primaten besonders gut untersucht: Im Sehsystem unterscheidet man das **parvozelluläre System,** das bevorzugt die Farbe und die Form eines visuellen Reizes verarbeitet, vom **magnozellulären System,** welches bevorzugt auf die Bewegung eines Objektes reagiert. In ➤ Abb. 3.55 ist der Informationsfluss von den kleinen (parvozellulären oder Typ P) und den großen (magnozellulären oder Typ M) retinalen Ganglienzellen bis zu den höheren kortikalen Arealen dargestellt. Die Information für einerseits Form und Farbe und andererseits Bewegung wird, beginnend in der Retina, über das Corpus geniculatum laterale bis in die primäre Sehrinde in 2 getrennten Bahnen verarbeitet. In V1 wird die Information der parvozellulären Bahn getrennt weiterverarbeitet. In den sog. **Blobs** (Regionen mit intensiver Färbung für das mitochondriale Enzym Cytochromoxidase und daher mit hoher Stoffwechselaktivität) sind farbempfindliche Nervenzellen lokalisiert. Hingegen sind die Neuronen in den sog. **Interblob**-Regionen für die Wahrnehmung von Formen verantwortlich. Es existieren folglich 3 parallele Bahnen (➤ Abb. 5.26) für:

- die Wahrnehmung von Farben („Parvo-Blob-Bahn"),
- die Wahrnehmung von Formen („Parvo-Interblob-Bahn"),
- die Wahrnehmung von Bewegung (magnozelluläre Bahn).

Erst in uni- und multimodalen Assoziationsarealen – wie dem inferotemporalen Kortex – werden diese unterschiedlichen visuellen Informationen wieder zusammengeführt und zu einer Gesamtwahrnehmung integriert. Die Informationsverarbeitung dieser 3 Bahnen wird auf rein kortikaler Ebene im parietalen (dorsalen) **Wo?-Weg** und im temporalen (ventralen) **Was?-Weg** fortgesetzt:

- Der Wo?-Weg erhält Informationen vom magnozellulären System und verläuft über den mediotemporalen Kortex (V5, MT) in den parietalen Kortex und schließlich präzentral in motorische Areale.

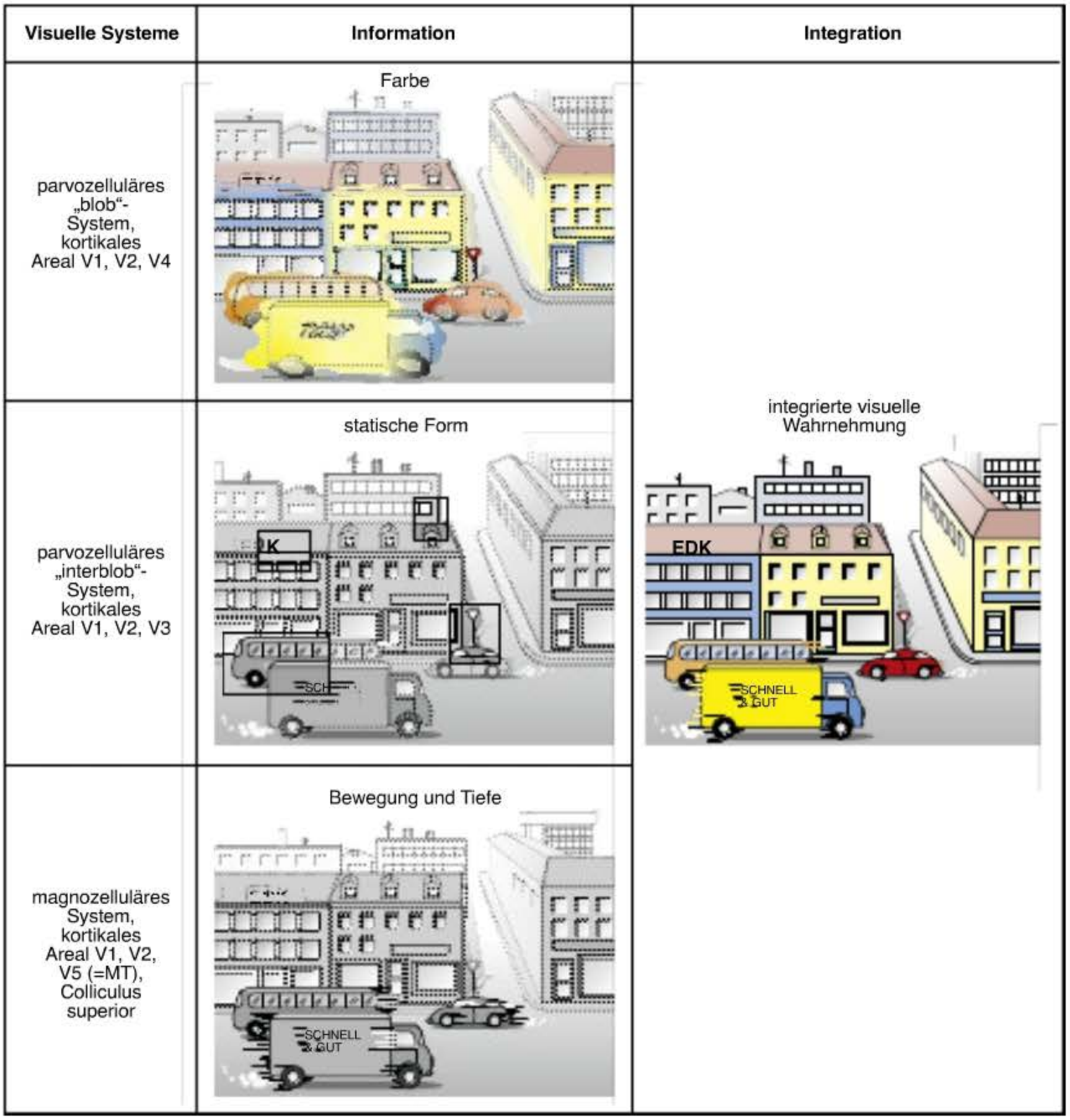


Abb. 5.26 Parallele Verarbeitung visueller Information im Kortex in 3 separaten Systemen. Der visuelle Reiz wird zunächst in einzelne Komponenten zerlegt, die jeweils nur eine bestimmte Eigenschaft des Gesamtbildes repräsentieren. Diese Teilbilder werden vermutlich dadurch zu einer integrierten visuellen Wahrnehmung zusammengeführt, dass räumlich getrennte, aber zeitlich synchron aktive Zellpopulationen jeweils kooperieren.

- Der Was?-Weg integriert Informationen vom magno- und parvozellulären System und führt über V4 zum inferiortemporalen Assoziationskortex und schließlich zu frontobasalen Gedächtnisstrukturen (bewusste Wahrnehmung).

Derartige parallele Bahnen ermöglichen eine rasche und hochselektive Verarbeitung sensorischer Information. Durch die anschließende Zusammenführung dieser parallelen Bahnen in uni- und multimodalen Kortexarealen wird die Information integriert. Neurone in multimodalen Assoziationskortizes erhalten nicht nur Informationen von verschiedenen Sinnessystemen, sondern auch Eingänge von limbischen Assoziationsarealen (z. B. zingulärer Kortex), sodass die interne Repräsentation eines sensorischen Reizes auch einer emotionalen Bewertung unterliegt.

MERKE

Wahrnehmung ist also selbst ein konstruktiver Prozess, der nicht nur von den Eigenschaften des Reizes, sondern auch von der jeweiligen Struktur und Funktion des Wahrnehmenden abhängt.

Klinik Agnosien

Das Prinzip der seriellen und parallelen Informationsverarbeitung im Kortex hat zur Folge, dass nach kortikalen Läsionen, z. B. infolge eines Hirninfarkts, Sinnessysteme entweder fast vollständig ausfallen oder aber nur in spezifischen Aspekten funktionell beeinträchtigt sind. Es treten Agnosien (Störungen des Erkennens sensorischer Reize trotz intakter Wahrnehmung durch die Sinnesrezeptoren) auf.

Astereognosie

Der Ausfall des primären somatosensorischen Kortex führt zu Propriozeptionsdefiziten und Dysfunktionen in der Fähigkeit, Größe, Struktur und Form von Objekten zu unterscheiden (Astereognosie). Der Ort, die Größe und die Intensität eines somatosensorischen Reizes können nicht mehr genau beurteilt werden. Hingegen ist die Wahrnehmung von Schmerz und Temperatur nur wenig beeinträchtigt.

Rindenblindheit

Der Verlust des primären visuellen Kortex führt zu erheblichen Defiziten in der bewussten Sehwahrnehmung (sog. Rindenblindheit). Kortikale Läsionen in sekundären und höheren Arealen führen hingegen zu komplexen Defekten der räumlichen Wahrnehmung, der visuomotorischen Integration und der gerichteten Aufmerksamkeit. Bei Ausfall der sekundären Sehrinde ist die Fähigkeit, Gegenstände, Formen und Zeichen zu verstehen, beeinträchtigt.

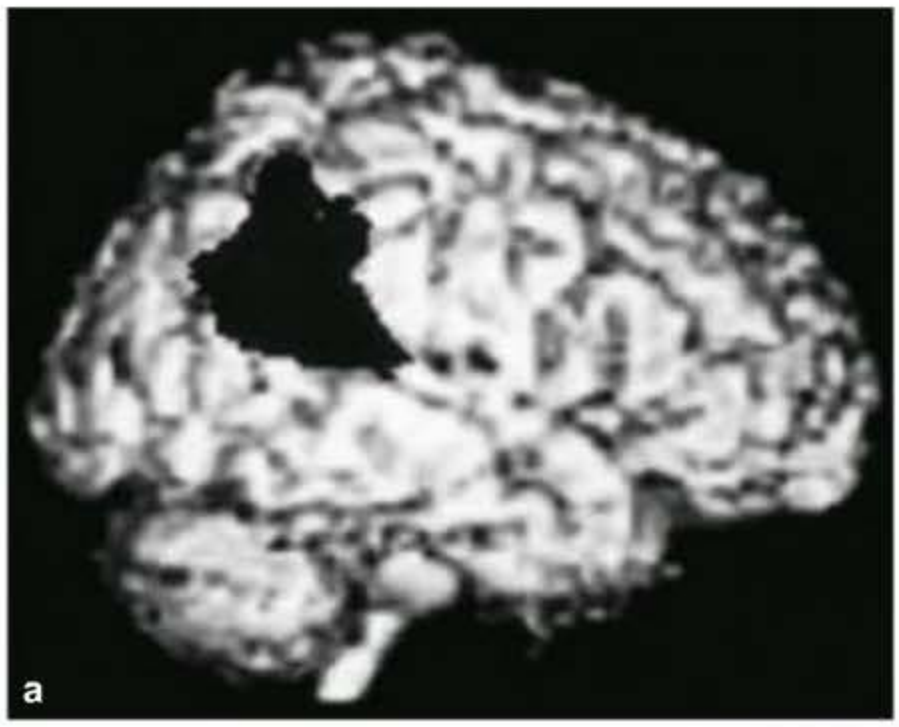
Hemineglect

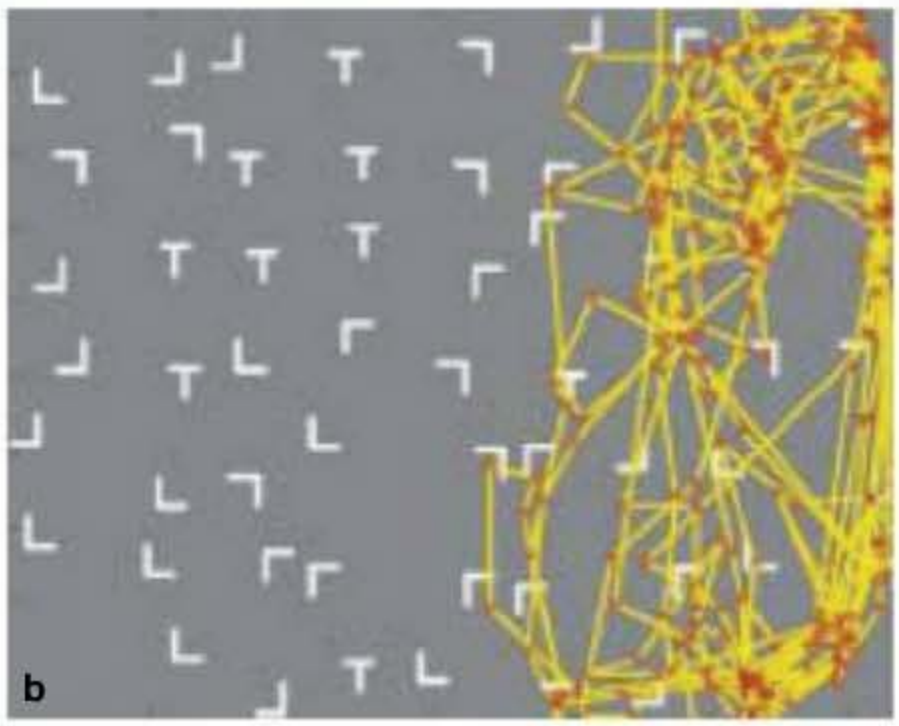
Nach Läsionen im hinteren Parietallappen (➤ Abb. 5.27a) kann eine Agnosie auftreten, die sich durch bemerkenswerte Defizite bei der Wahrnehmung räumlicher Beziehungen oder des eigenen Körpers äußert. Die betroffenen Patienten verlieren die Wahrnehmung der kontralateralen Raum-/Körperhälfte. Trotz unbeeinträchtigter Körpersensibilität (Funktion von S1) ignorieren sie eine Körperhälfte und die halbe sie umgebende Welt (Hemineglect). Registriert man bei Patienten mit einem visuellen Hemineglect Augenbewegungen, ist zu sehen, dass sie ein komplettes Gesichtsfeld nicht wahrnehmen (➤ Abb. 5.27b). Dementsprechend kleiden diese Patienten auch nur eine Körperhälfte an, rasieren nur das halbe Gesicht und kopieren z. B. beim Zeichnen nur die halbe Vorlage (➤ Abb. 5.27d). Bei einem motorischen Neglect wird z. B. ein Arm nicht bewegt. Gelegentlich wird sogar eine Extremität als Fremdkörper empfunden.

Prosopagnosie

Nach Läsionen im rechtshemisphärischen infero-okzipito-temporalen Kortex kann eine Prosopagnosie (Unfähigkeit, Gesichter zu erkennen) auftreten, die sich in folgenden Formen äußern kann:

- als totale Prosopagnosie (Gesichter werden überhaupt nicht erkannt),
- als emotionale Prosopagnosie (emotionale Komponente des Gesichtsausdrucks wird nicht erkannt),
- als personale Prosopagnosie (Unfähigkeit, vertraute Gesichter wiederzuerkennen).





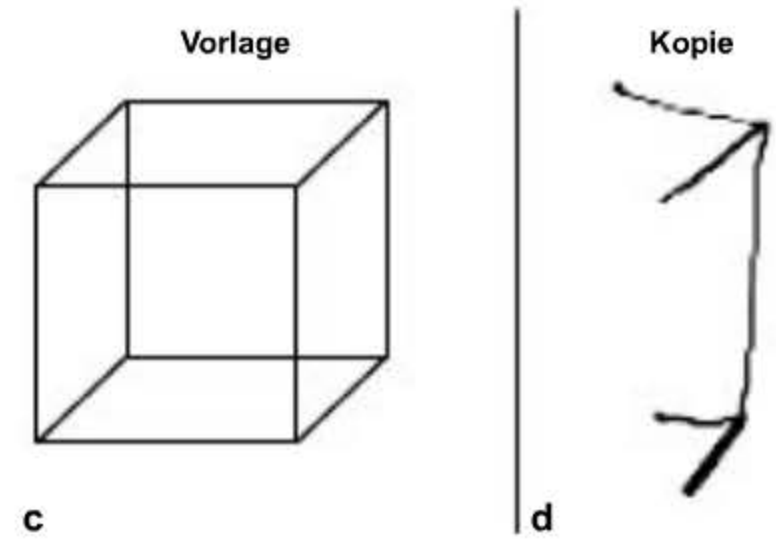


Abb. 5.27 Visueller Hemineglect.
a MRT-Bild einer 68-jährigen Patientin mit einem Infarkt im rechten Inferior-Temporallappen [5.22].
b Registrierungen der Augenbewegungen der Patientin in (a) mit rechtshemisphärischem Infarkt. Die Patientin wurde aufgefordert, die T-Zeichen im Bild zu suchen, ignoriert jedoch alle Symbole im linken Gesichtsfeld [5.22].
c–d Ein Patient mit einer Läsion in der rechten Hemisphäre ist nicht in der Lage, die Strukturen eines Würfels im linken Gesichtsfeld nachzuzeichnen [5.23].

Akinetopsie
Eine Läsion im parieto-temporo-okzipitalen Kortex (Area V5) kann eine Akinetopsie, also den selektiven Ausfall der Bewegungswahrnehmung, verursachen.

Achromatopsie
Der Verlust der Farbwahrnehmung (Achromatopsie) tritt nach einer Läsion im inferomedialen Anteil des Okzipitallappens auf (Area V4).

Verarbeitung motorischer Information

Die bisher dargestellte Sequenz der kortikalen Informationsverarbeitung gilt nur für sensorische Systeme. Im motorischen System wird die Information in umgekehrter Reihenfolge verarbeitet und weitergeleitet.

Die Planung der motorischen Handlung beginnt im multimodalen präfrontalen Assoziationskortex und im posterioren parietalen Kortex. Von dort wird der Handlungsentwurf über den prämotorischen Kortex (Areae 6 und 8, Abruf und Koordination eines motorischen Programms) schließlich an den primären motorischen Kortex (Area 4, Ausführung des motorischen Programms) weitergeleitet. Die stark myelinisierten und daher schnell leitenden Axone der Betz-Riesenpyramidenzellen der Schicht V bilden zum überwiegenden Teil den Tractus corticospinalis. Der primäre motorische Kortex weist ähnlich wie die primären sensorischen Kortizes eine kolumnäre Organisation auf, und mehrere Säulen wirken häufig synergistisch zusammen, um die Aktivität zur Kontraktion eines Muskels oder einer Muskelgruppe hervorzubringen.

Klinik Apraxien
Apraxien sind motorische Defizite bei der Ausführung erlernter zweckmäßiger Bewegungen oder Handlungen. Sie treten nach Läsionen im supplementär-motorischen Areal oder im posterior-parietalen Assoziationskortex auf. Apraktiker weisen weder eine Muskelschwäche noch eine Empfindungslosigkeit auf und sind in der Lage, einfache Bewegungen korrekt auszuführen. Hingegen können sie keine komplexen Handlungen vollbringen, die auf einer geplanten Strategie oder einer Folge von Muskelkontraktionen beruhen, wie z. B. Haare kämmen, Zähne putzen, ein Glas Wasser einschenken.

Ideomotorische Apraxie, Parapraxie
Bei einer ideokinetischen oder ideomotorischen Apraxie sind Störungen der Zielbewegungen und der Gestik zu beobachten (Parapraxien). An sich richtige Einzelbewegungen werden in falscher Reihenfolge ausgeführt und durch unnötige zusätzliche Bewegungen ergänzt, auch mit falscher Zielsetzung (z. B. Reiben der Zigarette statt des Streichholzes an der Streichholzschachtel).

Ideatorische Apraxie
Eine Störung in der Erstellung eines Handlungskonzepts für eine komplizierte mehrteilige Bewegung wird als ideatorische Apraxie bezeichnet und äußert sich in unvollständigen Handlungsabläufen trotz richtiger Einzelakte („Handlungssalat").

Konstruktive Apraxie
Eine konstruktive Apraxie liegt vor, wenn gestaltende Handlungen, wie Zeichnen, Herstellung dreidimensionaler Formen (Modellieren), nur eingeschränkt ausgeführt werden.

5.4.3 Kortikale Plastizität

Die Gliederung des zerebralen Kortex in mehr als 50 Areale ist nicht nur interindividuell sehr unterschiedlich, sondern Lage und Größe kortikaler Repräsentationen sind auch individuell durch Nichtgebrauch oder intensiven Gebrauch modifizierbar:

- Bei Primaten verschwindet nach dem Verlust des Mittelfingers die entsprechende kortikale Repräsentation von D3, und die benachbarten Finger- (D2 und D4) und Palmarbereiche (P3) nehmen diesen Platz ein (➤ Abb. 5.28a–d).
- Eine intensive Aktivierung von einzelnen Fingern durch Training oder Stimulation führt zu einer Expansion der entsprechenden kortikalen Repräsentation in benachbarte Bereiche und Areale (➤ Abb. 5.28e).
- Bei Musikern, die in ihrer Kindheit ein Streichinstrument erlernten, wurde mit nichtinvasiven Verfahren (z. B. Magnetenzephalographie, ➤ Kap. 5.1.2) beobachtet, dass die Repräsentation des linken Daumens und kleinen Fingers im rechten somatosensorischen Kortex im Vergleich zu altersgleichen Kontrollen und Personen, die erst im späten Jugendalter ein Streichinstrument erlernten, signifikant vergrößert war (➤ Abb. 5.28f, g). Offensichtlich handelt sich hierbei um ein Beispiel für entwicklungsabhängige kortikale Plastizität.

MERKE
Eine intensive Aktivierung von einzelnen Fingern durch Training oder Stimulation führt zu einer Expansion der entsprechenden kortikalen Repräsentation in benachbarte Bereiche und Areale (➤ Abb. 5.28).

Derartige Reorganisationsprozesse beruhen vermutlich auf Änderungen in der synaptischen Gewichtung zwischen benachbarten kortikalen Bereichen (s. a. Langzeitpotenzierung in ➤ Kap. 5.3.2) oder auf Aktivierung von sog. ruhenden („silent") Synapsen. Dabei wird den Glutamatrezeptoren vom Typ NMDA eine wichtige Funktion zugeschrieben (➤ Kap. 2.4.2, ➤ Kap. 3.2.2 und ➤ Kap. 5.3.2), da diese aufgrund ihrer ungewöhnlichen Membranspannungsabhängigkeit und hohen Ca^{2+}-Membranleitfähigkeit die Übertragungseigenschaften einer glutamatergen Synapse langfristig erhöhen können (Langzeitpotenzierung). Zwar sind die NMDA-Rezeptoren in der frühen Entwicklung während sog. „kritischer Perioden" besonders leicht aktivierbar (entwicklungsabhängige kortikale Plastizität, ➤ Abb. 5.28f, g), sie sind jedoch auch an plastischen Veränderungen im ausgereiften Kortex beteiligt. Ein beeindruckendes Beispiel für Plastizität im ausgereiften Kortex konnte an erwachsenen Patienten beobachtet werden, deren Finger von Geburt an verwachsen waren (Syndaktylie; ➤ Abb. 5.29): Die Repräsentationen der Finger und des Daumens im somato-

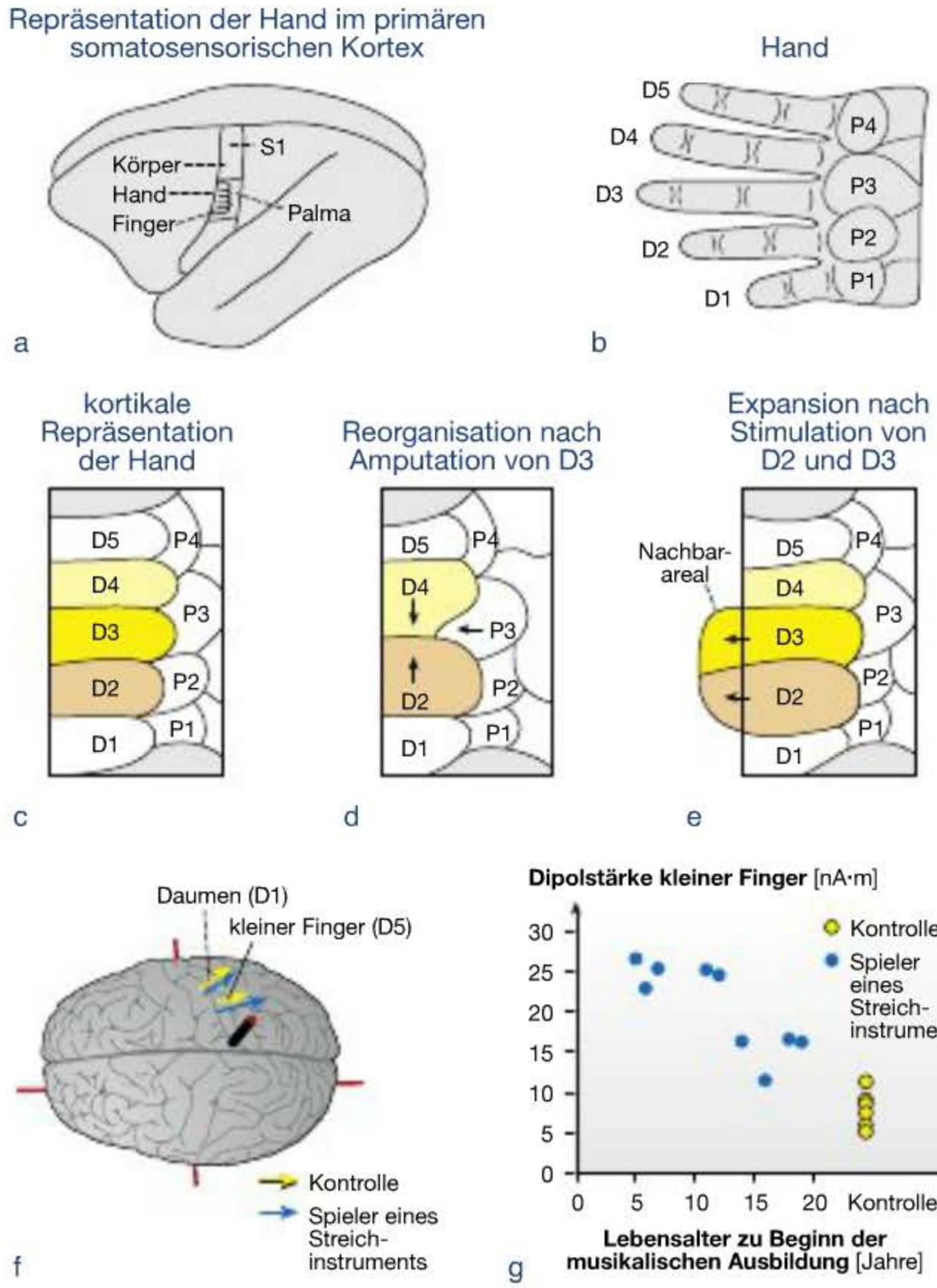


Abb. 5.28 Aktivitätsabhängige Reorganisation der Handrepräsentation im somatosensorischen Kortex (a–e [5.11], f–g mit freundlicher Genehmigung von Prof. Dr. Thomas Elbert, Konstanz [5.12]).
a, b Kortikale Repräsentation der Hand in der S1-Region eines Primaten (D1–D5: Daumen – kleiner Finger; P = Palmarregionen).
c Kortikale Repräsentation der Hand unter normalen Bedingungen.
d Amputation des Mittelfingers führt zum Verlust der D3-Repräsentation und zur Expansion von D2, D4 und P3 in die deafferenzierte Kortexregion.
e Eine erhöhte taktile Stimulation des Zeige- und Mittelfingers über einen Zeitraum von wenigen Wochen induziert eine Expansion der D2- und D3-Repräsentation in das benachbarte Kortexareal.
f Lokalisation, Orientierung und Stärke der mittels Magnetenzephalographie gemessenen Dipole nach somatosensorischer Stimulation des Daumens (D1) und kleinen Fingers (D5). Die an Kontrollpersonen (gelbe Pfeile) und an Streichinstrumentalisten (blaue Pfeile) gewonnenen Daten wurden auf das mittels MRT gewonnene Bild des Gehirns einer Kontrollperson projiziert.
g Altersabhängige Verteilung der Dipolstärke des kleinen Fingers bei Streichinstrumentalisten (blaue Punkte) und bei Kontrollen (gelbe Punkte). Übung während der ersten zehn Lebensjahre führt zu einer vergrößerten Repräsentation des kleinen Fingers im somatosensorischen Kortex.

sensorischen Kortex ändern sich innerhalb weniger Wochen, nachdem die Finger chirurgisch getrennt worden waren (➤ Abb. 5.29d, e).

MERKE

Sowohl die elektrophysiologischen Untersuchungen an nicht humanen Primaten als auch die Studien mit bildgebenden Verfahren am Menschen belegen, dass die interne Repräsentation des personalen Raums durch Erfahrungen und pathophysiologische Ereignisse veränderbar ist.

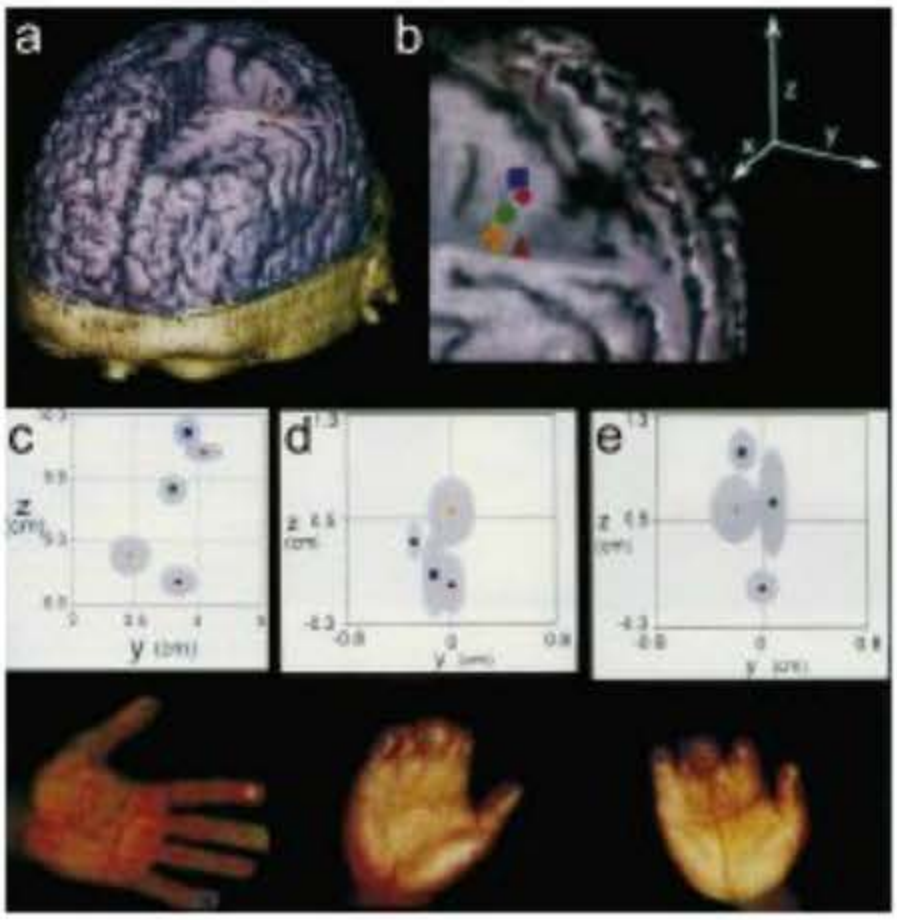


Abb. 5.29 Somatosensorische kortikale Plastizität bei Erwachsenen [5.24].
a, b Dreidimensionales MRT-Bild und mittels Magnetenzephalographie gewonnene Lokalisation der Finger und des Daumens im linken somatosensorischen Kortex eines Erwachsenen (vgl. farbcodierte Symbole des Daumens und der Finger in [c]).
c Zweidimensionale Darstellung der in (b) gezeigten kortikalen Fingerrepräsentationen in der y-/z-Achse. Der Abstand zwischen der Repräsentation des Daumens (rotes Dreieck) und des kleinen Fingers (blaues Viereck) beträgt 12 mm.
d Kortikale Repräsentation des Daumes und der Finger bei einem Erwachsenen mit Syndaktylie (angeborene Verwachsung bzw. Nichttrennung von Fingergliedern). Der Abstand zwischen der Repräsentation des Daumens und des kleinen Fingers beträgt nur 0,9 mm.
e Gleicher Patient wie in (d), jedoch 26 Tage nach chirurgischer Trennung der Finger und des Daumens. Der Abstand zwischen der Repräsentation des Daumens und des kleinen Fingers ist auf 10,5 mm angestiegen.

Klinik Bedeutung der Plastizität

Phantomschmerzen Phantomempfindungen und -schmerzen bei Patienten mit amputierten Gliedmaßen sind vermutlich auf kortikale Repräsentationsneukartierungen der fehlenden Extremität zurückzuführen (➤ Kap. 3.2.3).

Kortexläsionen Ein besseres Verständnis der bei der Neukartierung von kortikalen Repräsentationen beteiligten molekularen und zellulären Mechanismen kann dazu führen, dass neue Therapiestrategien z. B. nach Hirninfarkt entwickelt werden können.

Sprachenshift Die Plastizität ist im unreifen Kortex von Kindern und Jugendlichen deutlich ausgeprägter als im Kortex von Erwachsenen (➤ Abb. 5.28g). So kann die Sprachkompetenz noch bis zur Pubertät recht problemlos von der linken zur rechten Hemisphäre verlagert werden („Sprachenshift"). Dies wurde bei rechtshändigen Kindern beobachtet, die nach normaler Hirnentwicklung eine Rasmussen-Enzephalitis der linken Hemisphäre entwickelten und bei denen eine Hemisphärektomie vorgenommen wurde. Trotz fehlender linker Hemisphäre zeigten die Kinder eine normale Sprachentwicklung.

Hirnoperationen Eine derartige Plastizität in der Sprachkompetenz ist im Kortex Erwachsener nicht mehr anzutreffen. Neurochirurgische Eingriffe in der Nähe kortikaler Sprachregionen erfordern daher eine vorangegangene detaillierte und individuelle Kartierung des Kortex mit neuropsychologischen, elektrophysiologischen und bildgebenden Verfahren.

5.4.4 Sprache, Hemisphärendominanz und Lateralisation

Sprachdominanz

Strukturunterschiede

Planum temporale Die beiden Hemisphären unterscheiden sich beim Menschen nicht nur hinsichtlich ihrer Funktion (Sprache und Gesichtererkennung sind z. B. nur in kortikalen Arealen einer Hemisphäre lokalisiert), sondern auch in ihrer Struktur. Bereits 1968 führte man an 100 Gehirnen von Toten detaillierte Größenmessungen durch und stellte fest, dass eine Region auf der oberen Fläche des Lobus temporalis unterhalb des Sulcus von Heschl, das Planum temporale, deutliche bilaterale Unterschiede aufwies (➤ Abb. 5.30a):

- Bei 65% war das Planum temporale links größer als rechts,
- bei 11% war das rechte Planum temporale größer,
- bei 24% wurde kein Größenunterschied beobachtet.

Ähnliche Verhältnisse liegen bereits im Gehirn des menschlichen Fetus vor, sodass diese strukturelle Asymmetrie vermutlich auf genetische Faktoren zurückzuführen ist. Da das linke Planum temporale u. a. die klassische Sprachregion von Wernicke umfasst (➤ Abb. 5.30c), spiegelt diese Asymmetrie die Sprachdominanz der linken Hemisphäre wider.

Klinik Aphasie

Das Konzept der üblicherweise linkshemisphärischen Sprachdominanz geht auf den französischen Chirurgen und Anthropologen Pierre Paul Broca zurück, der 1864 seine Studien an 8 Patienten mit Läsionen im hinteren Bereich des linken Lobus frontalis, heute als Sprachzentrum von Broca bezeichnet, veröffentlichte.

Motorische Aphasie

Die Patienten wiesen allesamt Störungen der Sprachproduktion auf, sie konnten weder grammatikalisch korrekt in ganzen Sätzen sprechen noch sich schriftlich äußern. Hingegen konnten sie einzelne Wörter von sich geben und ohne Schwierigkeiten eine Melodie singen. Derartige Sprachstörungen, die nicht auf Störungen der Sprachlautbildung (Artikulation) beruhen, werden als Aphasien bezeichnet. Die Broca-Aphasie wird aufgrund der gestörten Sprachproduktion auch als motorische Aphasie bezeichnet.

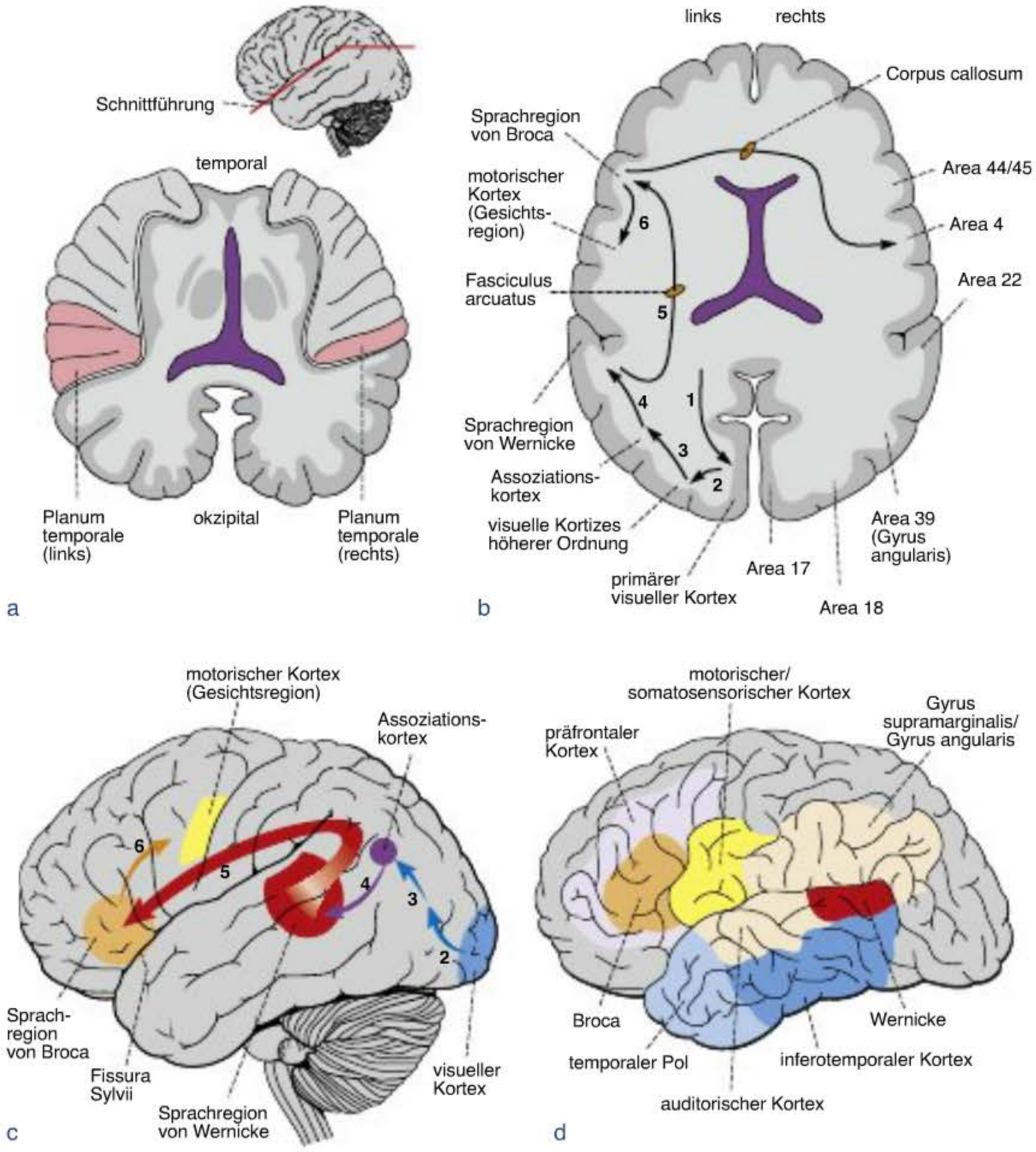


Abb. 5.30 Spezialisierung der linken Hemisphäre für Sprachleistungen.
a Asymmetrie des Temporallappens bei Schnittführung in der Ebene der Fissura Sylvii [Sulcus lateralis cerebri]. Meist ist das linke Planum temporale größer als das rechte. Diese strukturelle Asymmetrie stellt die Grundlage der linkshemispärischen Sprachdominanz dar.
b Schematischer horizontaler Schnitt durch das menschliche Gehirn auf der Höhe des Corpus callosum. Verarbeitungsschritte (1–6) für das Erkennen und Benennen eines gesehenen Gegenstands nach dem Wernicke-Geschwind-Sprachverarbeitungsmodell.
c Entsprechende Stationen wie b, auf die Oberfläche der linken Hemisphäre projiziert.
d Modernes Modell der sprachrelevanten Kortexareale in der linken Hemisphäre [5.13].

Zeichensprachen-Aphasie

Auch die Kompetenz für Zeichensprache ist interessanterweise linkshemisphärisch lokalisiert, obwohl für die dafür erforderlichen räumlich konstruktiven Aufgaben die rechte Hemisphäre dominant ist. Eine sog. Zeichensprachen-Aphasie ist nur bei Patienten mit linkshemisphärischen Läsionen zu beobachten.

Sensorische Aphasie

Im Jahre 1876 beschrieb der deutsche Neurologe Carl Wernicke einen Aphasietyp, bei dem das Sprachverständnis, nicht

aber die Sprachproduktion gestört war. Wernickes Patient konnte zwar sprechen, aber nicht verstehen, was sein Gesprächspartner oder er selbst sagte. Eine derartige Sprachstörung wird als Wernicke-Aphasie oder auch sensorische Aphasie bezeichnet.

Weitere Aphasiesyndrome mit charakteristischen Sprachfehlern treten nach Läsionen anderer kortikaler Areale, subkortikaler Regionen oder auch nach Läsionen des Fasciculus arcuatus auf (➤ Tab. 5.6).

Wernicke-Geschwind-Modell

Wernicke entwickelte ein neues Modell für die Sprachverarbeitung im Gehirn, das bereits zum damaligen Zeitpunkt von der Vorstellung einer verteilten Verarbeitung neuronaler Information ausging (s. a. ➤ Kap. 5.4.2). Dieses Modell wurde von Norman Geschwind zum Wernicke-Geschwind-Sprachverarbeitungsmodell erweitert, welches u. a. die Grundlage zur Klassifikation von Aphasien darstellt. Nach diesem Modell werden beim Aussprechen eines gehörten und eines gelesenen Wortes ähnliche kortikale Bahnen aktiviert, auch wenn die initiale Information gemäß den auditorischen und visuellen Bahnen zunächst unterschiedlich verarbeitet wird (➤ Abb. 5.30b, c).

Reizverarbeitung Im Wernicke-Geschwind-Modell wird die in einem geschriebenen Wort enthaltene visuelle Information von der Retina über das Corpus geniculatum laterale in die primäre Sehrinde (Area 17) verschaltet. Der visuelle Reiz wird dann weiterverarbeitet – zuerst in visuellen Kortizes höherer Ordnung (Pfeil 2 in ➤ Abb. 5.30b, c) und schließlich im multimodalen parieto-temporo-okzipitalen Assoziationskortex der Area 39 (Gyrus angularis, Pfeil 3), wo visuelle, auditorische und taktile Informationen konvergieren und mit gespeicherten Inhalten verglichen werden. Nach Zuordnung des Reizes wird die Information an die Sprachregion von Wernicke weitergeleitet (Pfeil 4), wo das gelesene Wort verstanden und benannt wird. Diese Information wird über das Faserbündel des Fasciculus arcuatus in die Sprachregion von Broca weitergeleitet (Pfeil 5). Im Broca-Zentrum wird die Information in eine grammatikalische Satzstruktur umgewandelt, gespeicherte Muster für die Wortartikulation werden aufgerufen und als Handlungsentwurf an das Gesichtsfeld des primären motorischen Kortex der ipsi- und kontralateralen Hemisphäre weitergeleitet (Pfeil 6).

Überprüfung des Modells In mehreren neuropsychologischen Untersuchungen und Studien mit bildgebenden Verfahren an gesunden Probanden und aphasischen Patienten wurde das Wernicke-Geschwind-Modell überprüft und als zu einfach identifiziert, wobei es unabhängig davon im klinischen Bereich seine Nützlichkeit für die zu erwartenden Konsequenzen einer kortikalen Läsion bewahrt hat:

- Verschiedene Strukturen der Sprachfunktion sind offensichtlich nicht berücksichtigt: Die in ➤ Tab. 5.6 genannten Sprachstörungen treten üblicherweise nur nach ausgedehnten Läsionen auf, nicht nach eng auf die Sprachregion von Broca oder von Wernicke begrenzten Läsionen; auch für die Sprachfunktion wichtige subkortikale Strukturen, wie der linke Thalamus oder der linke Nucleus caudatus, werden in dem Wernicke-Geschwind-Modell nicht berücksichtigt.
- Die Information eines gelesenen Wortes wird nicht in das Wernicke-Areal verschaltet (Pfeil 4 in ➤ Abb. 5.30b, c), sondern gelangt vom visuellen Assoziationskortex direkt zum Broca-Areal. Gelesene Wörter werden also nicht in eine auditorische Repräsentation umgewandelt. Gemäß der parallelen Funktionsweise des Gehirns werden visuelle und auditorische Informationen eines Wortes vermutlich unabhängig voneinander in modalitätsspezifischen Bahnen verarbeitet, die jeweils über einen eigenen Eingang in das Broca-Areal projizieren.

Diese Befunde deuten darauf hin, dass Sprachverständnis und -produktion nicht auf serielle und hierarchische Verarbeitungsschritte im Kortex reduziert werden können, sondern dass eine größere Anzahl von kortikalen und subkortikalen Regionen zu berücksichtigen ist (➤ Abb. 5.30d). Verarbeitung und Produktion von Sprache erfordern ein großes Netzwerk von miteinander interagierenden Hirnregionen.

Tab. 5.6 Aphasien und ihre jeweiligen Läsionsorte und Sprachdefizite.

Aphasiesyndrom	Läsionsorte (linkshemisphärisch)	Sprachstörungen
Broca-Aphasie (motorische Aphasie)	vorderes Mediastromgebiet, inferofrontal	gestörte Sprachproduktion und Wortfindung, Agrammatismus, undeutliche Artikulation
Wernicke-Aphasie (sensorische Aphasie)	hinteres Mediastromgebiet, Gyrus temporalis superior	gestörtes Sprachverständnis, Neologismen, Paragrammatismus, „Leersprache"
globale Aphasie	große Läsionen im Mediastromgebiet, frontoparieto-temporal einschließlich subkortikal	Sprachverständnis und -produktion gestört, Neologismen, Agrammatismus, Sprachautomatismen
Leitungsaphasie (Nachsprechaphasie)	Fasciculus arcuatus, Inselregion	Störung des Nachsprechens, Paraphasie und -graphie
amnestische Aphasie	parietotemporal, inferofrontal	Wortfindungsstörungen
transkortikale motorische Aphasie	mesialer und prämotorischer Frontallappen	Sprachantriebshemmung, Nachsprechen und Sprachverständnis gut erhalten
transkortikale sensorische Aphasie	parieto-temporo-okzipitales Grenzgebiet	gestörtes Sprachverständnis, Wortfindungsstörungen

Wada-Test

Die Frage, ob bei Linkshändern das Sprachzentrum wie bei Rechtshändern in der linken Hemisphäre lokalisiert ist, wurde mithilfe des Wada-Tests untersucht. Der Rechtshänderanteil in der europäischen Bevölkerung beträgt 85–90%, es liegt also eine deutliche Handpräferenz vor.

Testaufbau Beim Wada-Test muss die Versuchsperson laut zählen, während ihr ein schnell wirkendes Barbiturat (Natriumamobarbital) in die linke oder rechte A. carotis interna injiziert wird. Der Wirkstoff gelangt bevorzugt in die Hirnhälfte der Injektionsseite und bewirkt dort eine transiente Funktionsstörung. Bei Störung der sprachdominanten Hemisphäre ist die Versuchsperson für kurze Zeit nicht mehr in der Lage zu sprechen.

Ergebnisse Diese Studie ergab, dass

- erwartungsgemäß nahezu alle Rechtshänder (96%) eine linkshemisphärische Sprachdominanz haben,
- bei 70% der Linkshänder das Sprachzentrum ebenfalls in der linken Hirnhälfte lokalisiert ist,
- bei 15% der Linkshänder die Sprachdominanz rechtshemisphärisch liegt,
- bei den übrigen 15% Sprache in beiden Hirnhälften verarbeitet wird (das Sprachvermögen wurde weder durch eine rechtsseitige noch durch eine linksseitige Injektion von Natriumamobarbital beeinträchtigt).

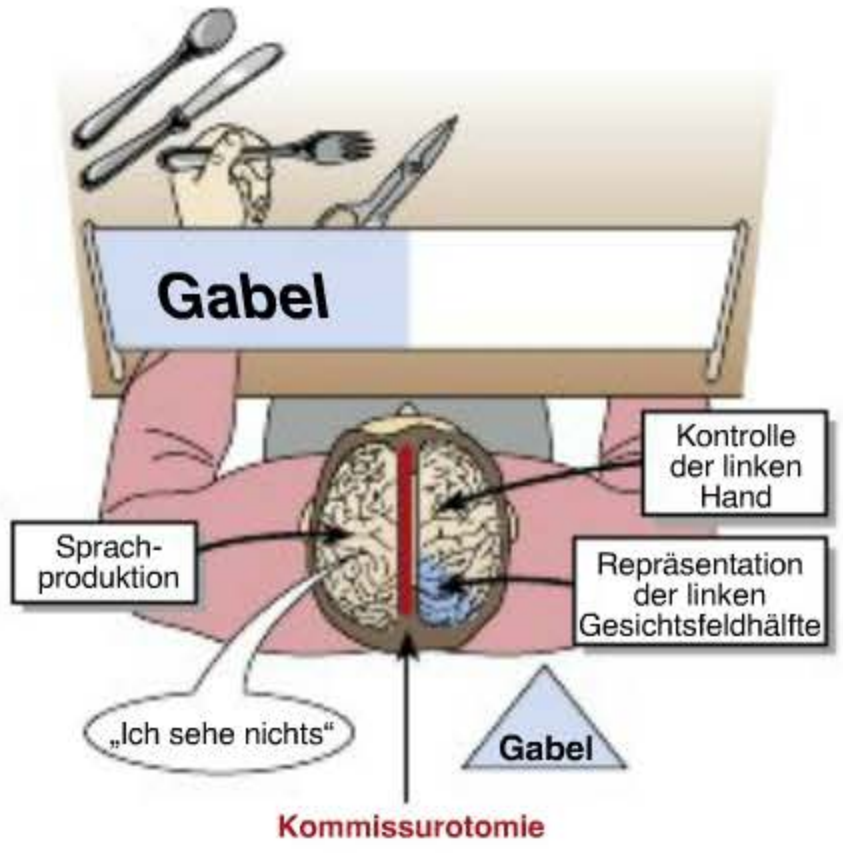


Abb. 5.31 Dominanz der linken Hemisphäre für Sprache. Sieht ein Split-Brain-Patient ein Wort, z. B. „Gabel", in der linken Gesichtsfeldhälfte, so leugnet er, etwas zu sehen. Denn das Wort wird ausschließlich in der rechten Hemisphäre repräsentiert, die nicht zur Sprachproduktion in der Lage ist, während die linke Hemisphäre, die die Sprache kontrolliert, das Wort nicht „sieht" (bei Präsentation des Wortes in der rechten Gesichtsfeldhälfte kann der Patient das Wort erkennen). Die linke Hand, die durch die rechte Hemisphäre kontrolliert wird, kann jedoch das entsprechende Objekt (die Gabel) korrekt aus einer Reihe von verdeckten Objekten durch Ertasten identifizieren [5.14].

Interaktionen zwischen den Hemisphären

Die Bedeutung der Kommissuren für die Interaktionen zwischen den Hemisphären wird bei den sog. Split-Brain-Patienten besonders deutlich. Bei diesen Epilepsiepatienten wollte man durch partielle oder auch komplette Durchtrennung der Nervenfasern, die die beiden Hirnhälften miteinander verbinden (Corpus callosum und vordere Kommissur), verhindern, dass sich medikamentös schwer behandelbare epileptische Anfälle von einer Hemisphäre in die andere ausbreiten (Entstehung eines sog. Spiegelfokus in der nicht betroffenen Hirnhälfte). Nach dieser Kommissurotomie waren an den Patienten überraschend geringe Defizite im alltäglichen Leben oder Veränderungen der Hirnfunktionen zu beobachten. Grundlegende Prozesse wie Rechnen, Lernen und Gedächtnis waren nicht beeinträchtigt. Erst detaillierte Untersuchungen in den 60er-Jahren durch den amerikanischen Psychologen und Nobelpreisträger Roger Sperry zeigten, dass diese Patienten nicht in der Lage waren, Aufgaben mit komplexeren Urteils- und Analysevermögen zu lösen (➤ Abb. 5.31).

Klinik Diskonnektivitätssyndrom

Wortblindheit In den 90er-Jahren des 19. Jahrhunderts beschrieb der französische Neurologe Jules Déjerine bei einem Patienten eine bemerkenswerte Lesestörung (Alexie, Wortblindheit). Der Patient konnte zwar geschriebene Wörter fehlerfrei abschreiben und erkennen, war jedoch nicht in der Lage, den Sinn gelesener Wörter zu verstehen. Hingegen konnte er die Bedeutung von laut buchstabierten Wörtern erkennen. Die Autopsie in diesem und ähnlich gelagerten Fällen ergab, dass eine Schädigung im linken visuellen Kortex und im hinteren Teil des Corpus callosum (Splenium) vorlag. Bei diesem sog. hinteren Diskonnektivitätssyndrom (Déjerine-Syndrom) kann die visuelle Information aus dem linken Gesichtsfeld aufgrund der Schädigung des Spleniums nicht von der rechten Hemisphäre in den Gyrus angularis und die Sprachfelder der linken Hemisphäre weitergeleitet werden.

Läsionen im Gyrus angularis und Gyrus supramarginalis Ein anderer Patient von Déjerine konnte problemlos sprechen und auch Sprache verstehen, war jedoch nicht in der Lage, zu lesen oder zu schreiben (Alexie mit Agraphie). Dieser Patient und andere Personen mit vergleichbaren Lese- und Schreibstörungen wiesen Läsionen im Gyrus angularis und Gyrus supramarginalis auf (➤ Abb. 5.30d), wo visuelle, auditorische und taktile Informationen integriert werden. Patienten mit Läsionen in diesen multimodalen Assoziationskortizes können visuelle Symbole, wie Buchstaben, nicht mehr mit dem Klang assoziieren. Auch laut buchstabierte Wörter oder erhabene, in Papier geprägte Buchstaben können aufgrund der auditorischen bzw. taktilen Defizite im Gyrus angularis und Gyrus supramarginalis nicht erkannt werden. Die Übertragung der Sinneswahrnehmung in die Sprachzentren ist gestört.

Hemisphärenunterschiede

Allgemeine Unterschiede In weitergehenden Versuchsreihen stellte Roger Sperry fest, dass die nichtsprachliche rechte Hemisphäre bei räumlichen Wahrnehmungsprozessen und räumlich-gestalthaften Aufgaben der linken Hirnhälfte überlegen ist. Auch bei raschen zielgeleiteten Bewegungen, visueller Daueraufmerksamkeit (Vigilanz) und im Erkennen und Äußern von (Sprach-)Melodie ist die rechte Hirnhälfte leistungsfähiger. Hingegen ist die linke Hemisphäre in allen Aufgaben mit zeitlich sequenziellem Charakter und zeitlich fein abgestuften Bewegungen der rechten überlegen.

Geschlechtsspezifische Hemisphärenunterschiede Zwischen den Geschlechtern sind kleine Unterschiede in bestimmten Fähigkeiten zu beobachten, die vermutlich auf Hemisphärenunterschiede zurückgeführt werden können. Frauen weisen eine weniger stark ausgeprägte Lateralisation in der Sprachdominanz auf, sodass bei Frauen nach linkshemisphärischen Hirninfarkten Aphasien seltener auftreten als bei Männern. Frauen sind in feinmotorischen Aufgaben mit sequenziell ablaufenden Bewegungen, also linkshemisphärischen Funktionen, ebenfalls begabter. Hingegen können Männer geometrisch-räumliche Aufgaben und große, zielgerichtete Bewegungen (Werfen), typische rechtshemisphärische Prozesse, besser durchführen. Diese Funktionen sind daher nach rechtshemisphärischen Läsionen bei Männern stärker beeinträchtigt, und es können z. B. Apraxien auftreten.

Emotionale Reaktionen Untersuchungen mit bildgebenden Verfahren wie der Positronenemissionstomographie und dem funktionellen MRT (➤ Kap. 5.1.2) haben gezeigt, dass die rechte Hirnhälfte nicht nur für die Gesichtererkennung (und Sprachmelodie), sondern auch für die Wahrnehmung und das Äußern negativer Gefühle, wie Trauer, Ekel und Angst, zuständig ist. Hingegen ist bei positiven Gefühlen eher eine verstärkte Aktivität der linken Hemisphäre zu beobachten. Diese Lateralisation emotionaler Reaktionen ist aber nicht auf Unterschiede in der Struktur oder Funktion des Kortex in den beiden Hirnhälften zurückzuführen, sondern basiert auf einem unterschiedlichen Zugriff der beiden Kortexhälften auf limbische Hirnstrukturen, da in diesen subkortikalen Regionen Gefühlsqualitäten verarbeitet werden. Inaktivierungen (Wada-Test) oder Läsionen der linken Hemisphäre enthemmen die rechte und können vermehrt emotionale „Katastrophenreaktionen" auslösen. Hingegen rufen rechtshemisphärische Inaktivierungen oder Läsionen Euphoriezustände hervor.

Klinik

Hemisphärenunterschiede Bei fast allen psychiatrischen und vielen neurologischen Erkrankungen liegt vermutlich eine Störung der Balance der beiden Hirnhemisphären vor, die zugrunde liegenden Mechanismen dieser Dysfunktionen sind jedoch noch nicht vollständig aufgeklärt.

Emotionen Die unterschiedliche Bedeutung der beiden Hemisphären für positive und negative Emotionen wird auch bei fast allen psychiatrischen Störungen mit negativem Affekt (Depression, Phobie, Panikstörung) deutlich. Bei diesen Erkrankungen wurde eine Überaktivierung der rechtshemisphärischen frontalen Regionen beobachtet. Auch chronische Schmerzzustände scheinen zu einer vermehrten Aktivierung von Hirnstrukturen in der rechten Hemisphäre zu führen.

Aphasien Aphasien treten nicht nur bei Frauen, sondern auch bei mehrsprachig aufgewachsenen Personen und Personengruppen mit Bild- und Zeichensprachen – wie in Japan – seltener auf, vermutlich weil hier die Sprachfunktionen in mehreren Hirnregionen lokalisiert sind (➤ Abb. 5.30d).

Dyslexie Eine Dyslexie (erschwertes Lesevermögen oft in Kombination mit einer Sprachschwäche) tritt vermutlich infolge einer frühen Wahrnehmungsstörung der Lautunterscheidung auf und wird auf Dysfunktionen des linken Temporallappens zurückgeführt.

Autismus Bei Autisten ist die linke Hemisphäre bei Sprachleistungen weniger aktiv, und sie sind häufig Linkshänder. Hingegen sind Autisten zeichnerisch und in repetitiver Motorik oft besonders „begabt", was auf eine Disinhibition und ein Übergewicht der rechten Hemisphäre nach Beeinträchtigung der linken Hemisphäre hinweist.

Schizophrenie Bei Schizophrenie-Patienten sind häufig Aufmerksamkeitsstörungen (rechtshemisphärisch) und akustische Halluzinationen (linkshemisphärisch) zu beobachten.

ZUSAMMENFASSUNG

Der zerebrale Kortex des Menschen wird aufgrund seiner zytoarchitektonischen und funktionellen Merkmale in mehr als 50 unterschiedliche Areale gegliedert. Neokortikale Areale weisen einen Aufbau in üblicherweise 6 Schichten und eine funktionelle Organisation in sog. Kolumnen auf. Afferente sensorische Information aus den spezifischen Thalamuskernen wird zunächst in den primären kortikalen Arealen durch intra- und interlaminäre Wechselwirkungen verarbeitet und anschließend an uni- und multimodale Assoziationskortizes weitergeleitet (serielle und parallele Informationsverarbeitung). Sowohl sensorische als auch motorische Areale zeigen spezifische topographische Repräsentationen körpereigener Funktionen oder der Umwelt („Homunkulus") und bilden gemeinsam eine geordnete Repräsentation des personalen Raums. Diese kortikalen Repräsentationen sind erfahrungsabhängig durch Übung oder infolge pathophysiologischer Ereignisse (z. B. Hirninfarkt oder Amputation einer Extremität) modifizierbar. Die für Sprache relevanten Hirnstrukturen (u. a. Broca- und Wernicke-Areal) sind üblicherweise linkshemisphärisch lokalisiert. Läsionen in diesen Bereichen führen zu Störungen der Sprachproduktion (Broca-Aphasie), des Sprachverständnisses (Wernicke-Aphasie) oder zu anderen Sprachdefiziten. Die beiden in ihrer Struktur und Funktion unterschiedlichen Hirnhälften sind über die Kommissurenfasern miteinander verbunden.

069 IMPP-Fragen

Fragen

Welche strukturellen und funktionellen Merkmale kennzeichnen den zerebralen Kortex?
Denken Sie bei der Beantwortung an:

- Gliederung des Kortex in Lappen und Areale; üblicherweise sechs horizontale Schichten und funktionelle Gliederung in vertikale Säulen,
- topographische Organisation,
- schichtenspezifische synaptische Ein- und Ausgänge aus bzw. zu kortikalen und subkortikalen Regionen,
- Verarbeitung neuronaler Information in parallelen kortikalen Bahnen,
- selektiver Ausfall sensorischer oder motorischer Fähigkeiten infolge kortikaler Läsionen und deren Kompensation durch kortikale Plastizität,
- Lateralisation von höheren Funktionen wie z. B. Sprache.

5.5 Emotionen

T.F. Münte

Kasuistik

Simone M. war 23 Jahre alt, als man bei ihr feststellte, dass sie keine negativen emotionalen Ausdrücke von Gesichtern wahrnehmen konnte. Demgegenüber war ihre Fähigkeit, freudige Gesichtsausdrücke zu erkennen, nicht gestört. Insgesamt war ihre Fähigkeit beeinträchtigt, soziale und emotionale Informationen aus visuellen Stimuli zu extrahieren. Sie wirkte unbeteiligt und unbewegt, wenn sie über hoch emotionale und traumatische Erfahrungen berichtete. Horrorfilme beeindruckten sie nicht. Zwei klinische Psychologen, die sie untersuchten, schätzten ihr Verhalten gar als „heldenhaft" ein.

Weitere Untersuchungen zeigten, dass Simone M. an einem Urbach-Wiethe-Syndrom leidet. Es handelt sich um eine seltene autosomal-rezessive Erkrankung, die neben Hauterscheinungen vor allem bilaterale Verkalkungen im Bereich der anterioren Temporallappen und der beiden Mandelkerne (Amygdalae) verursacht. Diese führen zu einer selektiven Beeinträchtigung der Verarbeitung emotionaler Informationen.

Zur Orientierung

Die Wissenschaft tut sich mit der Definition der Emotionen schwer, nicht zuletzt deshalb, weil die subjektive Erfahrung von Emotionen, „das Gefühl", unmittelbar mit dem Problem des Bewusstseins zu tun hat. Entstehung von Emotionen kann 3 Klassen von Prozessen zugeordnet werden: solchen, die mit der Wahrnehmung eines Stimulus zu tun haben, solchen, die für die emotionalen Veränderungen im Körper sorgen, und schließlich solchen, die das „Fühlen" der Emotion vermitteln. Emotionen steuern, direkt oder indirekt, das willkürliche und unwillkürliche Verhalten. Das ausgelöste Verhalten ist häufig auf den auslösenden Stimulus gerichtet und hat das Wohlbefinden und nicht zuletzt das Überleben des Organismus zum Ziel.

Definitionsversuch „Eine Emotion ist ein qualitativ näher beschreibbarer Zustand, der mit Veränderungen auf einer oder mehreren der folgenden Ebenen einhergeht: Gefühl, körperlicher Zustand und Ausdruck" (Schmidt-Atzert, 1996). Der Begriff Gefühl bezeichnet somit den subjektiven Inhalt der Emotion (z. B. Freude). Stimmungen und Launen dauern im Gegensatz zu Emotionen länger an. Im Gegensatz zu Emotionen, bei denen der auslösende Stimulus oft bekannt ist, sind die Auslöser bei Stimmungen oft unbemerkt.

Emotionen und Motivationen lassen sich als Prozesse auffassen, die von Reizen und Ereignissen ausgelöst werden und den Organismus zu bestimmten Handlungen treiben. Menschliche Emotionen unterscheiden sich jedoch vom motivierten Verhalten bei Tieren. Weil die Hirnleistungen des Menschen zugenommen haben, hat sich auch das Spektrum der Reizkonstellationen, die beim Menschen Emotionen und motiviertes Handeln auslösen, enorm erweitert: ein spannendes Buch oder gute Musik (➔ Abb. 5.32) können emotional stimulieren, obwohl diese Reize mit unserem Überleben direkt nichts zu tun haben.

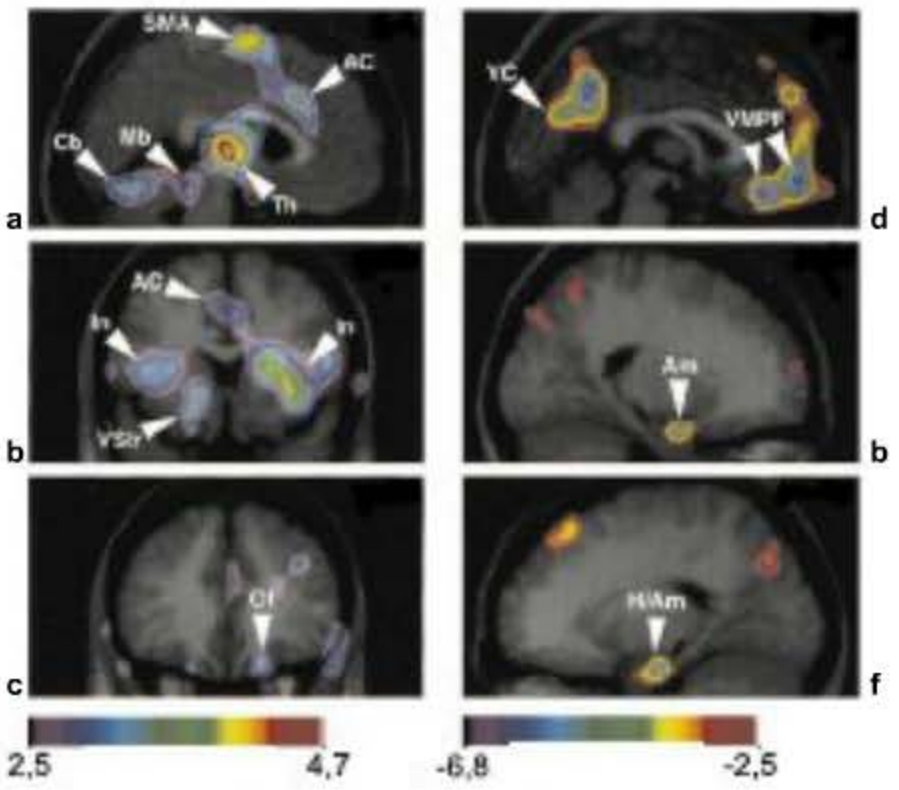


Abb. 5.32 Emotionale Verarbeitung von Musik in der Positronenemissionstomographie (PET), die die regionale Blutflussänderung als Indikator für die lokale Aktivität des Gehirns widerspiegelt. Es wurden für jede Versuchsperson diejenigen Stücke ausgewählt, bei denen es ihnen „kalt über den Rücken" lief. Als Kontrollbedingung wurden emotional weniger aufwühlende Stücke gewählt. Die Untersuchung zeigt, dass bei der emotionalen Verarbeitung von Musik all jene Hirnareale beteiligt sind, für die Tierversuche eine Bedeutung für die Entstehung von Emotionen nachweisen konnten.
a–c Regionen, für die sich positive Korrelationen zwischen regionalem Blutfluss und emotionaler Beteiligung ergaben: dorsomediales Mittelhirn links (Mb), rechter Thalamus (Th), Gyrus cinguli (AC), supplementär motorische Rinde (SMA), Cerebellum beidseits (Cb), ventrales Striatum links (VStr), Insula beidseits (In), orbitofrontaler Kortex rechts (Of).
d–f Regionen, für die sich negative Korrelationen zwischen regionalem Blutfluss und emotionaler Beteiligung ergaben: ventromedialer präfrontaler Kortex (VMPF), visueller Kortex (VC), rechte Amygdala (Am), linker Hippocampus und Amygdala (H/Am) [5.15].

MERKE

Emotionen sind mehr oder weniger starke Gemütsbewegungen, die eng mit unbewussten Inhalten, Instinktreaktionen und vegetativen Antworten gekoppelt sind. Emotionen können aber auch als Reaktionsmuster definiert werden, die durch spezifische reale oder vorgestellte Objekte, Ereignisse oder Personen ausgelöst werden.

Verarbeitung der Emotionen Die der emotionalen Verarbeitung zugrunde liegenden neuralen Mechanismen sind bei Mensch und Tier sehr ähnlich. Emotionale und motivationale Schaltkreise werden zunächst von unkonditionierten Stimuli aktiviert, die reflexhaft zu Annäherungs- bzw. Fluchtverhalten führen. Es treten dann nach und nach neue, konditionierte Reize hinzu, die über eine Assoziation mit den primären positiven und negativen Reizen dieselben neuralen Systeme aktivieren. Aufgrund der Fähigkeit des Menschen, flexibel auf eine Vielzahl von Umweltstimuli über basale Lernprozesse zu reagieren, kann es auch durch idiosynkratische, nicht nachvollziehbare Reize zu einer Aktivierung von appetitiven und defensiven Systemen kommen, z. B. im Rahmen von Phobien, wenn etwa eine Person eine intensive Angst vor der Benutzung von Fahrstühlen oder beim Anblick von Spinnen verspürt.

Aufgrund der Entwicklung kortikaler Kontrollmechanismen ist die Verbindung zwischen Emotion und Aktion beim Menschen weniger stark als bei Tieren. Menschen haben die Fähigkeit, gewissermaßen „off-line" und unabhängig von der aktuellen Reizsituation emotionale Ereignisse zu verarbeiten. Wenn Emotionen jedoch stark sind, z. B. bei der Attacke eines Angreifers, kommt es bei Menschen wie bei Tieren zu einer unmittelbaren Aktion: Flucht oder Verteidigung. Ein schwächerer emotionaler Stimulus, etwa eine Filmszene gleichen Inhalts, führt nur noch zu Residuen der ursprünglichen Abwehraktivität, etwa Herzfrequenzbeschleunigung, Schwitzen und Anstieg der Muskelspannung.

5.5.1 Charakteristika von Emotionen

Begleitreaktionen Subjektiv werden Emotionen als **Gefühle** erlebt und sind andererseits auch von charakteristischen expressiven Phänomenen (Gestik, Mimik, Sprachmelodie usw.) begleitet. Diese Phänomene sind oft so eindeutig, dass andere Menschen auf die Emotionen desjenigen schließen können, dem „der Schreck ins Gesicht geschrieben ist" (➤ Abb. 5.33).

Primäremotionen Man kann verschiedene **primäre Emotionen** unterscheiden: Glück, Trauer, Furcht, Wut, Überraschung und Ekel. Manche Forscher rechnen auch noch die Emotionen „Interesse-Erregung", Gequältheit, Verachtung und Scham hinzu, was jedoch umstritten ist. Die primären Emotionen haben sich phylogenetisch wahrscheinlich als Reaktionen auf Eintreten (Glück/Freude) oder Ausbleiben (Wut) von positiven verstärkenden Reizen bzw. auf das Eintreten (Furcht) oder Ausbleiben (Glück) von negativen Verstärkern entwickelt.

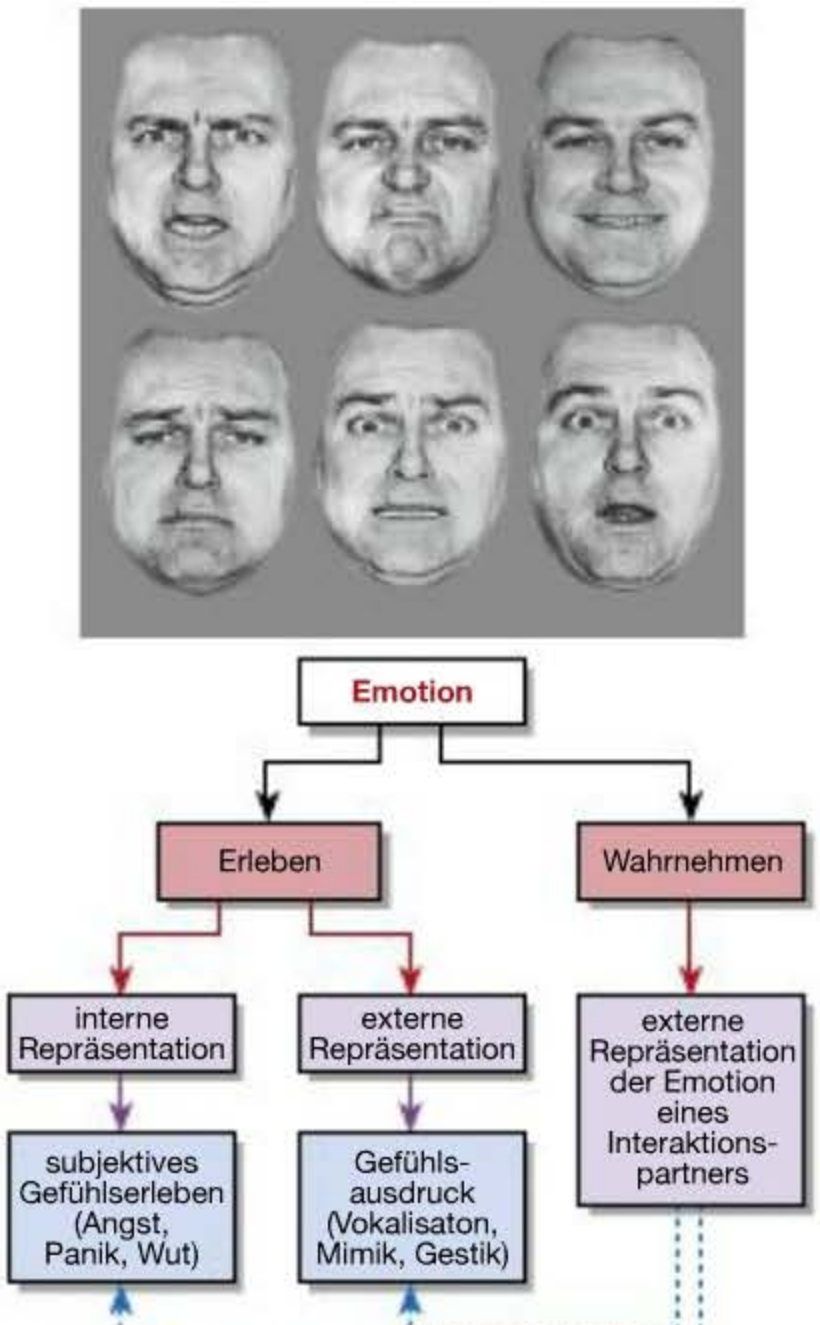


Abb. 5.33 Erleben, Ausdrücken und Wahrnehmen von Emotionen. Emotionen gehen mit subjektiv empfundenen Gefühlen einher, aber auch mit objektiv messbaren physiologischen Veränderungen. Wir können die Gefühlslage anderer durch die Wahrnehmung ihrer Gefühlsäußerungen (Gestik, Mimik, Sprachmelodie) erschließen. Gesichtsfotos, obere Reihe: typische Mimik bei Wut, Ekel, Freude, untere Reihe: Trauer, Furcht, Überraschung.

Gefühlsdimensionen Gefühle und emotionserzeugende Reize lassen sich entlang dreier Dimensionen einteilen (➤ Abb. 5.34):

- **Valenz:** Die Valenz des Stimulus beschreibt, ob dieser eher positiv oder eher negativ erlebt wird.
- **Erregung:** Allerdings können gleichermaßen (z. B. positiv) bewertete Reize entweder eher beruhigend und erregungsmindernd wirken, etwa das Bild einer Rose, oder aber erregungssteigernd, etwa ein Aktfoto. Dies wird durch die Erregungsdimension **(Arousal)** erfasst.
- **Motivation, Handlungsdisposition:** Letztlich sind emotionale Reaktionen auch durch Handlungsdispositionen gekennzeichnet, d. h., sie bereiten den Körper darauf vor, bestimmte Handlungen (z. B. Angriff, Flucht) auszuführen. Diese Vorbereitung äußert sich in zahlreichen körperlichen Reaktionen: Emotionen werden begleitet von Veränderungen im somatischen und autonomen Nervensystem sowie

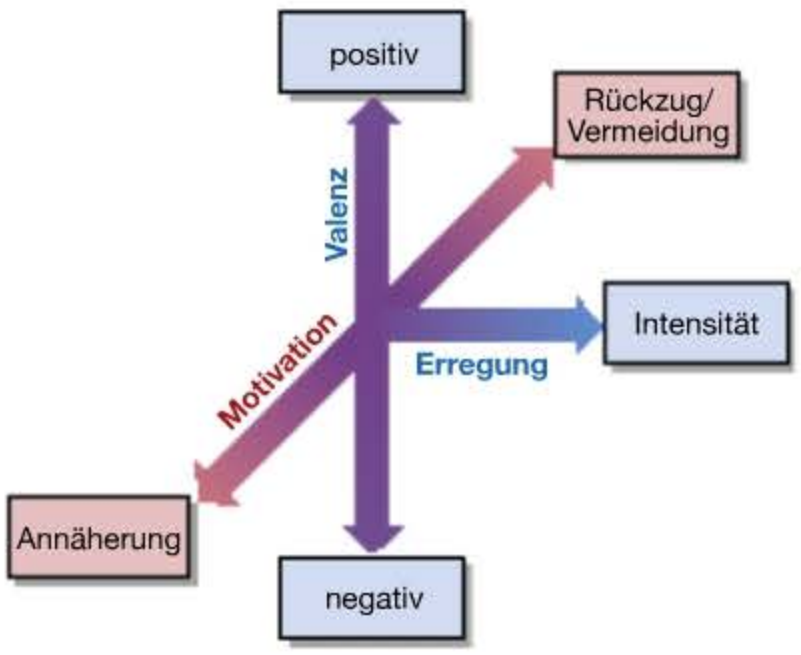


Abb. 5.34 Dimensionen der Emotion. Emotionen lassen sich anhand dreier relativ unabhängiger Dimensionen klassifizieren: Valenz (Wertigkeit, positiv >> negativ), Erregung (Arousal, beruhigend >> erregend), Motivation (Annäherung >> Vermeidung).

im endokrinen System (z. B. Ausschüttung von Glucocorticoiden, sympathikoadrenerge Reaktionen).

Manchmal werden auch die **Qualität,** d. h. der Erlebnisinhalt von Gefühlen (z. B. Freude, Trauer, Wut, Neid), und die **Bewusstheit** (in welchem Maße sind Ursachen und Erscheinungsformen des Gefühls bewusst?) als weitere Unterscheidungsmerkmale benutzt.

5.5.2 Mit Emotionen einhergehende Reaktionen

Emotionen und peripheres Nervensystem

Gefühle und Begleitreaktionen Beim Anblick eines furchterregenden Objektes, etwa einer Schlange, entstehen außer der Emotion über periphere Reaktionen vermittelte vegetative/physiologische Veränderungen im Organsystem wie Blutdruckanstieg, Herzrasen, Schwitzen (s. u.).

Intuitiv würde man vielleicht sagen, dass dabei zuerst die Furcht entsteht und diese dann die physiologischen Reaktionen nach sich zieht. So haben dies auch Cannon und Bard im Jahre 1927 formuliert (➢ Abb. 5.35). Bereits früher haben jedoch der Physiologe Lange und 1890 auch der Psychologe James behauptet, dass Emotionen nicht mit dem Gefühl beginnen, sondern dass erst die Wahrnehmung von somatischen und vegetativen Veränderungen unseres Körpers, die z. B. durch ein furchterregendes Objekt erzeugt werden, zu einem Gefühlserlebnis führt.

Theorien in der Praxis Die James-Lange-Theorie würde in letzter Konsequenz bedeuten, dass Menschen, die aufgrund einer Hirnschädigung bei erhaltenem Bewusstsein von ihrer Körperperipherie abgekoppelt sind, z. B. beim „Locked-in-Syndrom", keine Gefühle haben dürften. Dies ist aber nicht der Fall. Insofern kann eine strenge Variante dieser Theorie verworfen werden. Dies wird auch dadurch deutlich, dass das gleiche subjektive Gefühl „Angst" durchaus mit sehr unterschiedlichen peripher-physiologischen Veränderungen einhergehen kann (➢ Abb. 5.36). Andererseits weisen viele Befunde bei Patienten mit Panikstörungen darauf hin, dass kognitive Fehlinterpretationen von wahrgenommenen peripher-physiologischen Phänomenen (z. B. des Herzschlags) bei entsprechend disponierten Personen zu Angst führen.

Dies legt die moderne biopsychologische Sichtweise der gegenseitigen Beeinflussung von Perzeption, peripher-physiologischen Reaktionen und Gefühlen nahe.

Peripher-physiologische Reaktionen

Es gibt eine Reihe peripher-physiologischer Reaktionen, die gemessen werden können, um Rückschlüsse auf den emotionalen Zustand einer Person zu ziehen (➢ Abb. 5.37).

Mimik Die Mimik gehört zu den offensichtlichsten Anzeichen von Emotionen und kann mit dem Oberflächen-Elektromyogramm (EMG) erfasst werden. Eine Reihe von Gesichtsausdrücken ist dabei über alle Kulturen hinweg konstant. So kommt es bei unangenehmen Reizen regelmäßig zu einer Aktivität im M. corrugator supercilii, die mithilfe der Elektromyographie registriert werden kann. Andererseits führt ein positiver Affekt zu einer Anspannung des M. zygomaticus und des M. orbicularis oculi und somit zum Lächeln. Mithilfe des Oberflächen-EMG kann zwischen einem genuinen Lächeln und einem gezwungenen, falschen Lächeln unterschieden werden, bei dem keine Aktivität des M. orbicularis oculi gefunden wird.

Herzfrequenz Das Herz ist sowohl sympathisch als auch parasympathisch innerviert, sodass Aktivitätsänderungen in beiden Systemen zu einer Veränderung der Herzfrequenz führen können. Bei Exposition gegenüber emotional positiven und negativen Reizen kommt es jeweils zuerst zu einer Abnahme, dann zu einer Zunahme der Herzfrequenz, wobei die maximale Herzfrequenz bei positiven Stimuli höher ist.

Hautleitwert Im Gegensatz zur Innervation des Herzens sind die Schweißdrüsen der Haut lediglich durch das sympathische Nervensystem innerviert. Der Hautleitwert korreliert mit der emotionalen Aktivierung, nicht jedoch mit der emotionalen Valenz, d. h., gleichgültig, ob man mit einem emotional sehr positiven Reiz oder einem emotional sehr negativen Reiz konfrontiert wird, steigt der Hautleitwert an und dies umso stärker, je stärker der Reiz ist.

Neurohumorale Reaktion Zusätzlich zur Ansteuerung spezifischer Effektoren führt die Aktivierung des sympathischen Nervensystems durch emotionale Prozesse auch zur Ausschüttung der **Catecholamine** Adrenalin und Noradrenalin im Nebennierenmark. Diese Reaktion dauert länger an als die direkte Stimulation von Effektororganen. Schließlich kommt es über die Ausschüttung von ACTH zu einer Erhöhung des Cortisolspiegels. Frühere Hypothesen einer bevorzugten Ausschüttung von Adrenalin und Noradrenalin bei Furcht oder Wut haben

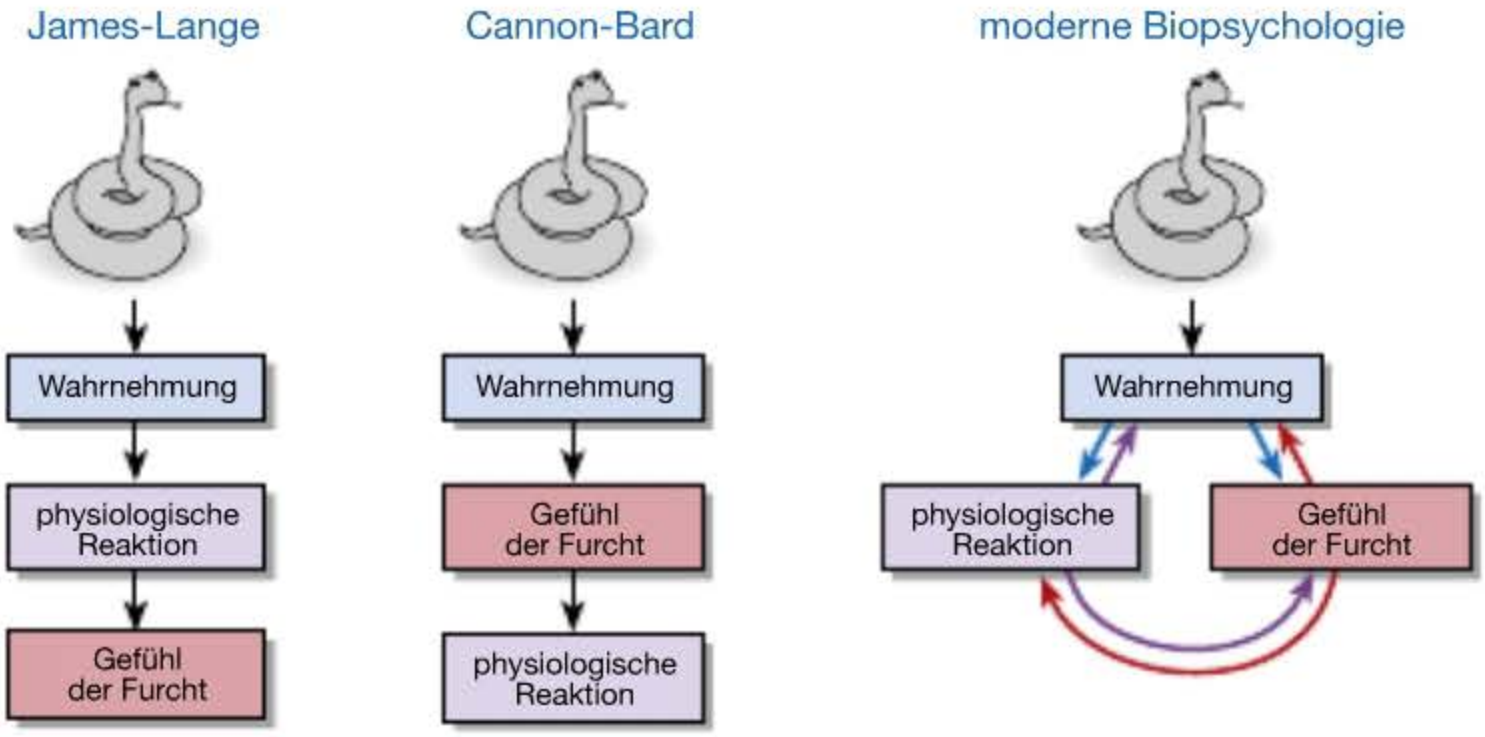


Abb. 5.35 Theorien zur Entstehung von Gefühlen und physiologischen Reaktionen. William James (1890) meinte, dass Emotionen nicht mit dem subjektiven „Gefühl" beginnen, sondern dass erst die Wahrnehmung der durch den Stimulus ausgelösten vegetativen und somatischen Reaktionen zu einem Gefühlserlebnis führt. Cannon dagegen war der Meinung, dass die primäre Bewertung des wahrgenommenen Reizes durch das ZNS zu einem Gefühl führt, welches von somatischen und vegetativen Veränderungen begleitet wird. Die moderne biopsychologische Sichtweise integriert diese Sichtweisen dahingehend, dass sich die verschiedenen Ebenen wechselseitig beeinflussen können.

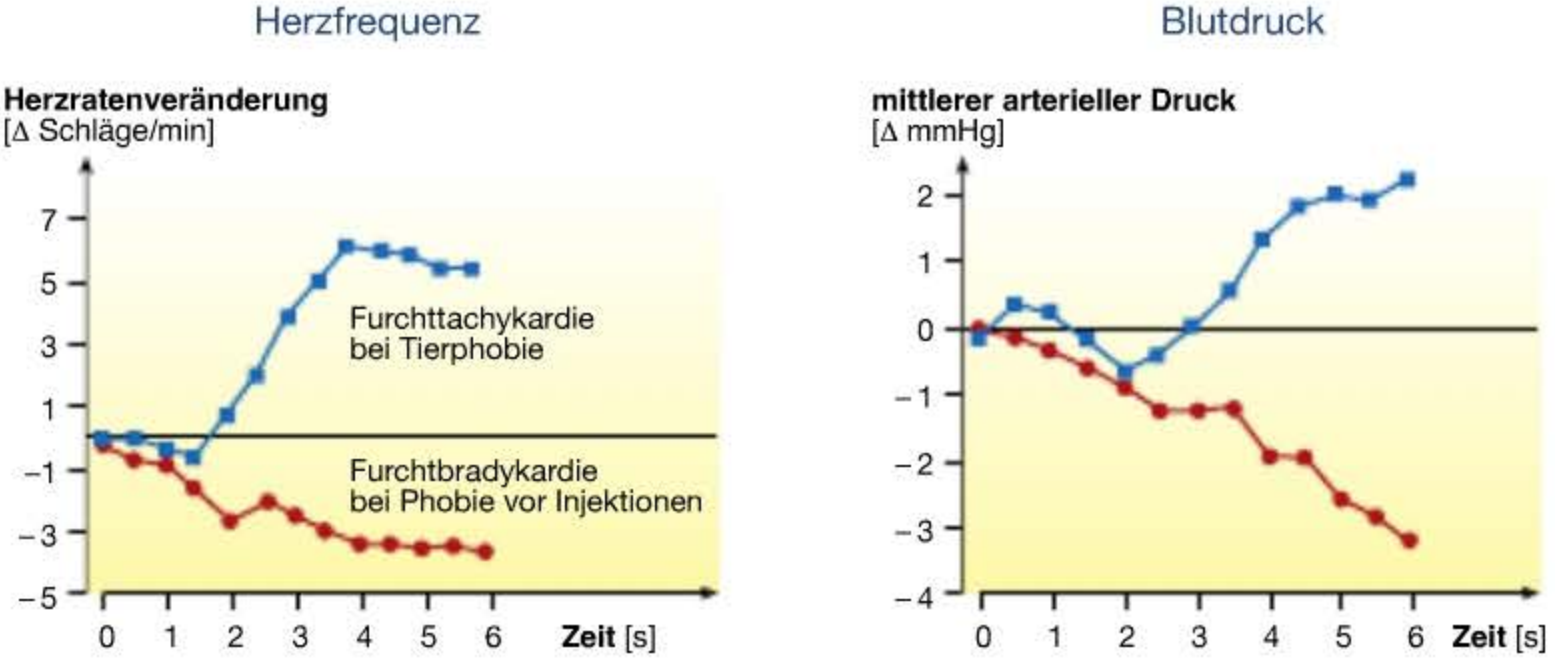


Abb. 5.36 Vegetative Reaktionen bei Phobie. Herzfrequenz und Blutdruckveränderungen von Patienten mit einer Phobie beim Betrachten von Bildern, die für die spezielle Phobie relevantes Material abbildeten. Bei nichtphobischen Kontrollprobanden wurden keine wesentlichen Veränderungen der vegetativen Reaktionen beobachtet. Die Befunde belegen, dass die vegetative Begleitreaktion der Emotion „Angst" unterschiedlich ausgeprägt sein kann [5.16].

sich nicht bestätigt. Vielmehr korreliert die Ausschüttung beider Catecholamine mit der emotionalen Erregung.

Klinik Hypomimie bei Morbus Parkinson

Wie sehr wir bei der Beurteilung des emotionalen Zustands eines Gegenübers auf die Mimik angewiesen sind, zeigen Patienten mit einer Parkinson-Erkrankung, bei denen sich das Gesicht oft „maskenartig" verändert, was als Hypomimie bzw. Amimie bezeichnet wird. Nicht selten werden diese Patienten aufgrund ihrer Ausdruckslosigkeit für teilnahmslos und dement gehalten.

Emotionen und zentrales Nervensystem

Amygdala

Aufbau und Projektionen Die Amygdala (Mandelkern) ist eine Ansammlung von Kernen in der Tiefe des anterioren Temporallappens. Mit Ausnahme einer direkten Afferenz vom Bulbus olfactorius werden Sinnesinformationen nur nach vorheriger Umschaltung zur Amygdala projiziert. Hierbei ist eine schnelle Verbindung vom Thalamus beschrieben worden. Diese Bahn kann schnell und automatisch die autonomen, endokrinen und motorischen Furchtantworten auslösen, bevor der

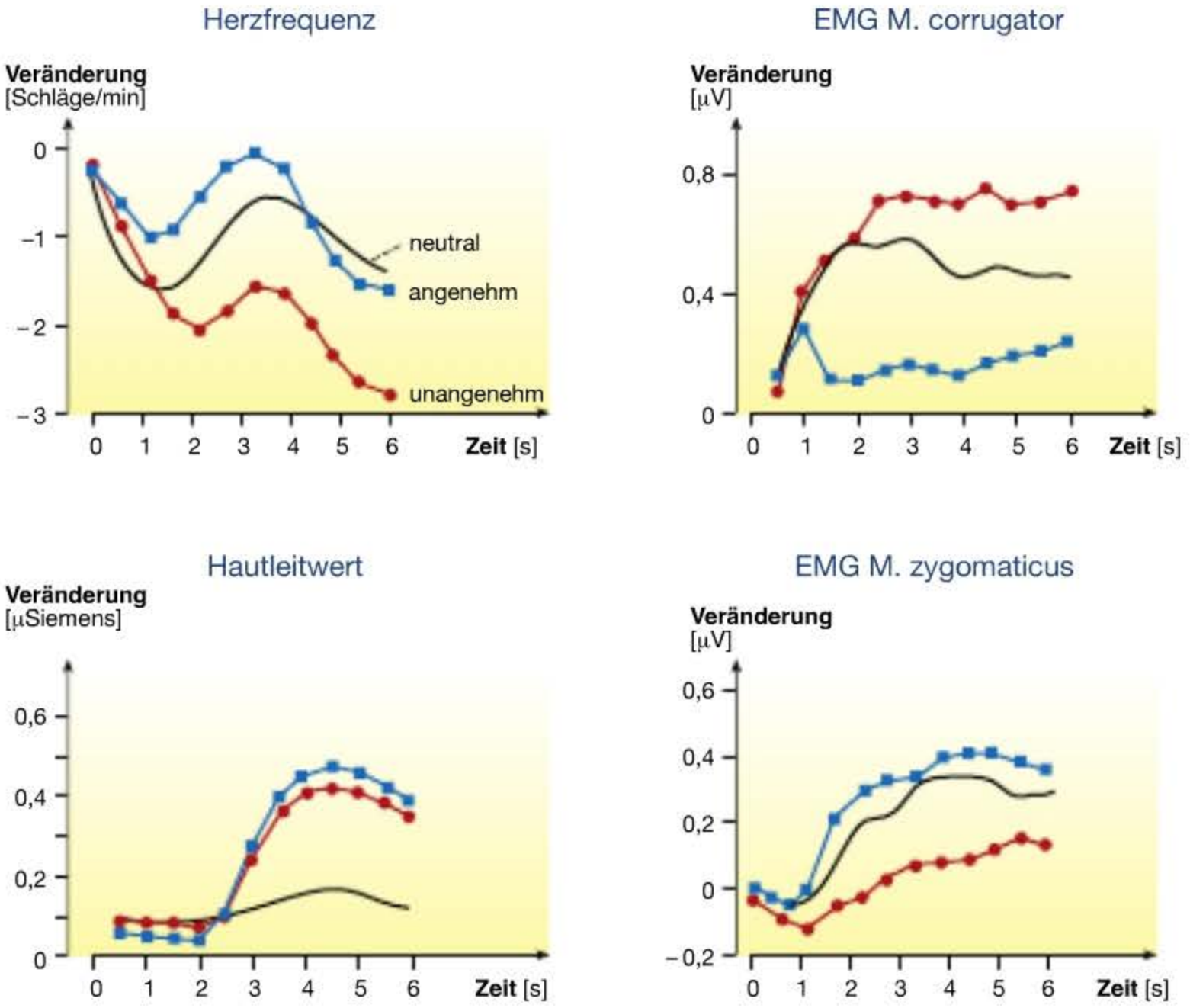


Abb. 5.37 Peripher-physiologische Reaktionen auf die Betrachtung von neutralen, emotional positiven und emotional negativen Bildern [5.17].

Neokortex in der Lage ist, eine kohärente Repräsentation des furchterregenden Stimulus aufzubauen. Die langsamere kortiko-amygdaloide Verbindung hingegen liefert sehr viel genauere Informationen über den Stimulus und ermöglicht so die Diskrimination zwischen ähnlichen Reizen unterschiedlicher emotionaler Bedeutung (z. B. eines aufgerollten Springseils und einer Giftschlange). Der Mandelkern projiziert zum Hippocampus, zu den Basalganglien, zum basalen Vorderhirn und zum Hypothalamus (➤ Abb. 5.38).

Funktion Die Amygdala kann als zentrale Schaltstelle für die Verknüpfung eines aversiven Reizes mit seiner biologischen und psychologischen Bedeutung aufgefasst werden und ist für die Auslösung einer Kaskade emotionaler Verhaltensreaktionen zuständig.

Furchtkonditionierung Die o.g. Projektionen sind bedeutsam für die Rolle der Amygdala bei der Verknüpfung eines ursprünglich unbedeutsamen Stimulus mit einer emotionalen Bedeutung. Diese für das Überleben des Organismus wichtige Funktion der Amygdala kann im Laborversuch beim Tier, aber auch beim Menschen (➤ Abb. 5.39) als sog. Furchtkonditionierung untersucht werden. Hierbei ruft ein unangenehmer Reiz, z. B. ein Elektroschock oder ein sehr lauter Ton, eine Angstreaktion mit typischen physiologischen Antworten hervor (z. B. Blutdruckanstieg, Pulsanstieg, Haltungsverharren). Geht diesem unkonditionierten Reiz („unconditioned stimulus", US) regelmäßig ein eigentlich neutraler Reiz („conditioned stimulus", CS) voraus, wird das Versuchstier oder der Mensch die Angstreaktion schließlich auch bei dem ursprünglich neutralen Stimulus aufweisen (s. a. ➤ Kap 5.3.1). Zwei Kerne der Amygdala sind von entscheidender Bedeutung für die Verknüpfung eines neutralen Reizes mit einer Angstantwort. Der Nucleus lateralis erhält die Informationen von Thalamus und sensorischem Kortex und leistet die eigentliche Verknüpfung, während der Nucleus centralis die Angstantwort in den verschiedenen Effektorsystemen auslöst. Der Hippocampus ist offenbar notwendig, um den Reizkontext zu definieren, d. h. die Konditionierung auf eine bestimmte Situation zu begrenzen.

Verarbeitung von emotionalen Stimuli Beim Menschen kann die Verarbeitung von emotionalen Stimuli durch die Amygdala über den Schreckreflex untersucht werden: Auf einen kurzen, sehr lauten akustischen Stimulus reagiert man mit einer Schreckreaktion, deren zuverlässiger Marker die Kontraktion des M. orbicularis oculi ist (sog. Blinkreflex). Wird die Schreckreaktion ausgelöst, während ein Proband emotionale Stimuli betrachtet, kommt es zu einer Modulation der Blinkreflexantwort. Durch emotional negative Stimuli wird der Blinkreflex

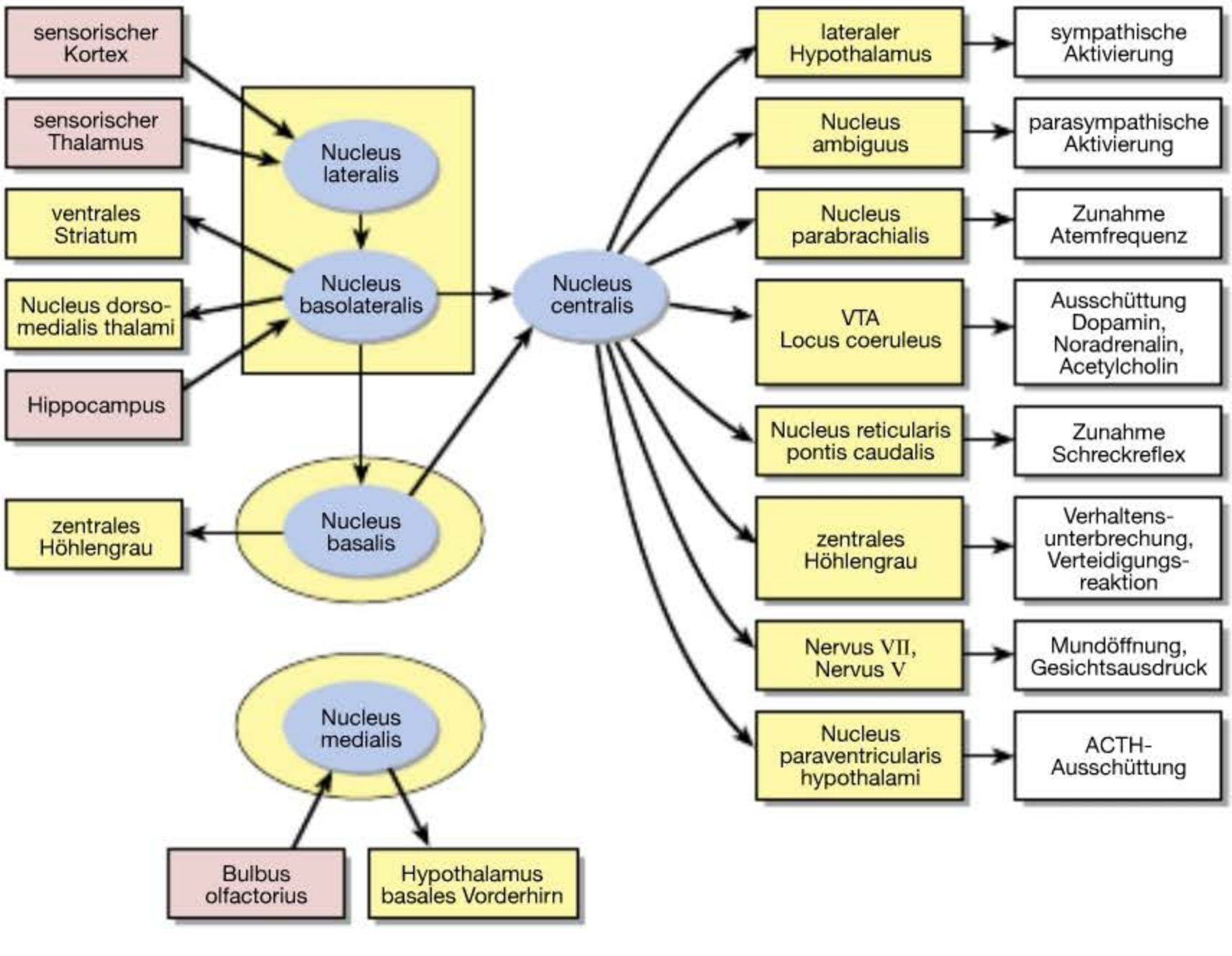


Abb. 5.38 Aufbau der Amygdala und über den Nucleus centralis vermittelte physiologische Effekte. Vereinfachte Darstellung des anatomischen Aufbaus der Amygdala und ihrer Verbindungen. Der Nucleus lateralis erhält schnelle, unpräzise Informationen aus dem Thalamus sowie langsamere, aber genauere Informationen aus dem Assoziationskortex. Zentrale Koordinationsinstanz für die Auslösung der physiologischen Reaktionen bei Furcht und Bedrohung ist der Nucleus centralis, dessen Verbindungen und wichtigste physiologische Effekte dargestellt sind.

verstärkt, während emotional positive Reize den Blinkreflex vermindern. Diese Modulation der Blinkreflexantwort wird durch eine Projektion von der Amygdala zum Nucleus reticularis pontis caudalis vermittelt. Bei einer Läsion der Amygdala, z. B. nach Temporallappenresektion bei Epilepsiepatienten, bleibt die Modulation des Blinkreflexes durch emotionale Stimuli aus.

Die Bedeutung der Amygdala bei der Verarbeitung von emotionalen Stimuli ist beim Menschen jedoch umfassender und reicht von der Vermeidung gefährlicher Situationen über die Selektion von angemessenem Essen bis hin zur Partnerwahl und ästhetischen Bewertung von Musik.

Klinik Amygdalaschädigungen

Klüver-Bucy-Syndrom In den 30er Jahren beschrieben Heinrich Klüver und Paul Bucy bei Rhesusaffen, denen sie beidseits die vorderen Anteile des Temporallappens entfernt hatten, ein eigentümliches Syndrom. Die operierten Affen neigten dazu, sich alle erreichbaren Gegenstände in den Mund zu stecken, und zeichneten sich durch ein ausgeprägtes Sexual- und Fressverhalten aus. Darüber hinaus waren ihre Furcht- und Ärgerreaktionen beeinträchtigt. Auch beim Menschen wird ein solches Syndrom z. B. als Folge einer Herpes-simplex-Virus-Enzephalitis oder nach einem Schädel-Hirn-Trauma beobachtet. Die mangelnde Furchtreaktion wird auf eine Zerstörung der Amygdala zurückgeführt.

Urbach-Wiethe-Syndrom Sehr selektive Schädigungen der Amygdala werden auch beim Urbach-Wiethe-Syndrom (Hyalinosis cutis et mucosae), einer seltenen autosomal-rezessiven Erkrankung, berichtet, die auf dem langen Arm des Chromosoms 1 codiert ist. Solche Patienten konnten sich z. B. nicht an emotional getönte Geschichten erinnern, und sie konnten weder die Furcht in einer Stimme heraushören noch negative Emotionen in Gesichtern wahrnehmen.

Mesolimbisches System

Aufbau Das mesolimbische System besteht aus dem ventralen tegmentalen Areal (VTA), dem lateralen Hypothalamus, dem Nucleus accumbens und den angrenzenden Teilen des ventralen Striatums (Putamen und Caudatum) sowie Pallidum.

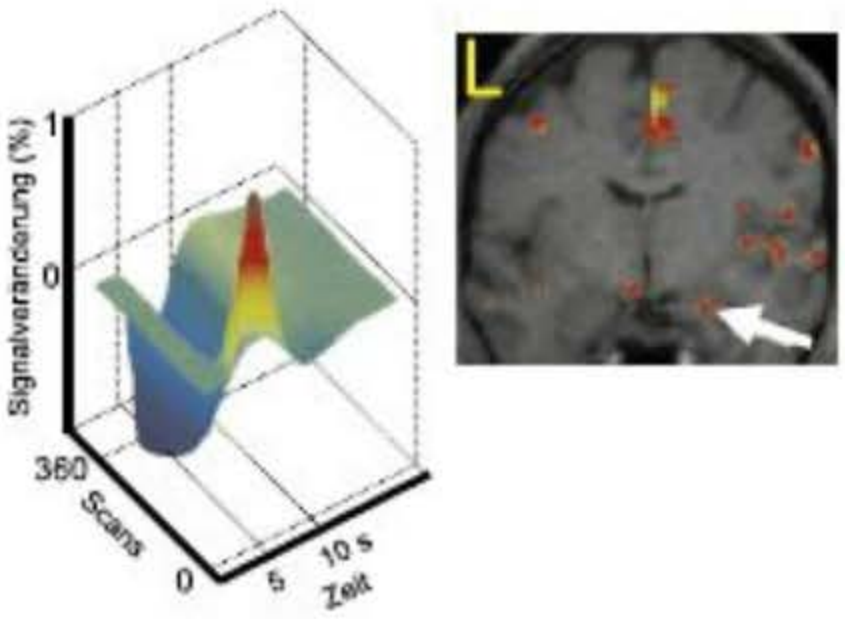


Abb. 5.39 Furchtkonditionierungsexperiment bei einem gesunden menschlichen Probanden. Rechts ist die Aktivierung der rechten Amygdala (weißer Pfeil) durch einen neutralen Reiz gezeigt, der im Verlauf des Experiments mit einem aversiven lauten Ton gekoppelt war. Der Erwerb der Reizassoziation im Verlauf des Experiments ist auf der linken Seite gezeigt. Dargestellt ist das BOLD-Signal („blood oxygen dependent signal") in der funktionellen MRT, das umso stärker ist, je mehr die untersuchte Region durchblutet wird. Dieses Signal erreicht in der Amygdala ca. 10 Sekunden nach der Präsentation des konditionierten Reizes sein Maximum, wird aber im Verlauf des Experiments (von den frühen zu den späten Scans) schwächer. Daraus ist zu schließen, dass die Amygdala vor allem beim Erwerb der Assoziation aktiv ist [5.18].

Dieses System steht ähnlich wie die Amygdala in enger Beziehung zum präfrontalen, orbitofrontalen und zingulären Kortex und ist durch den Neuromodulator Dopamin, aber auch durch das Vorhandensein von Opiatrezeptoren charakterisiert.

Funktion Das mesolimbische System fungiert in gewisser Weise als Gegenspieler der Amygdala und registriert und verarbeitet natürliche Belohnungsreize. Hirnaktivierungsstudien beim Menschen haben gezeigt, dass dieses System durch positive, belohnende Stimuli aktiviert wird, die vom Hören guter Musik über das Essen von Schokolade bis hin zu Geldgewinnen reichen können. Wichtig ist dieses System offensichtlich aber auch für die Suchtentstehung (➤ Abb. 5.40). Dopamin scheint dabei ein Signal für die Assoziation einer Belohnung mit bestimmten Ereignissen zu sein. Das VTA und der Nucleus accumbens sind bei allen bisher untersuchten Suchtformen (Kokain/Amphetamin, Opiate, Alkohol) einbezogen.

Weitere emotionsverarbeitende Strukturen

Orbitofrontaler Kortex Ähnlich wie die Amygdala ist auch der ventromediale frontale Kortex für die Zuordnung der emotionalen und sozialen Signifikanz von Reizen zuständig, allerdings sowohl für belohnende als auch für bestrafende Reize, während die Amygdala vor allem für aversive Reize spezialisiert ist. Eine weitere Funktion des orbitofrontalen Kortex ist die Unterstützung von gefühlsgeleiteten Entscheidungen. Somit ist dieser Teil der Hirnrinde wichtig für die Verknüpfung von exekutiven und emotionalen Funktionen.

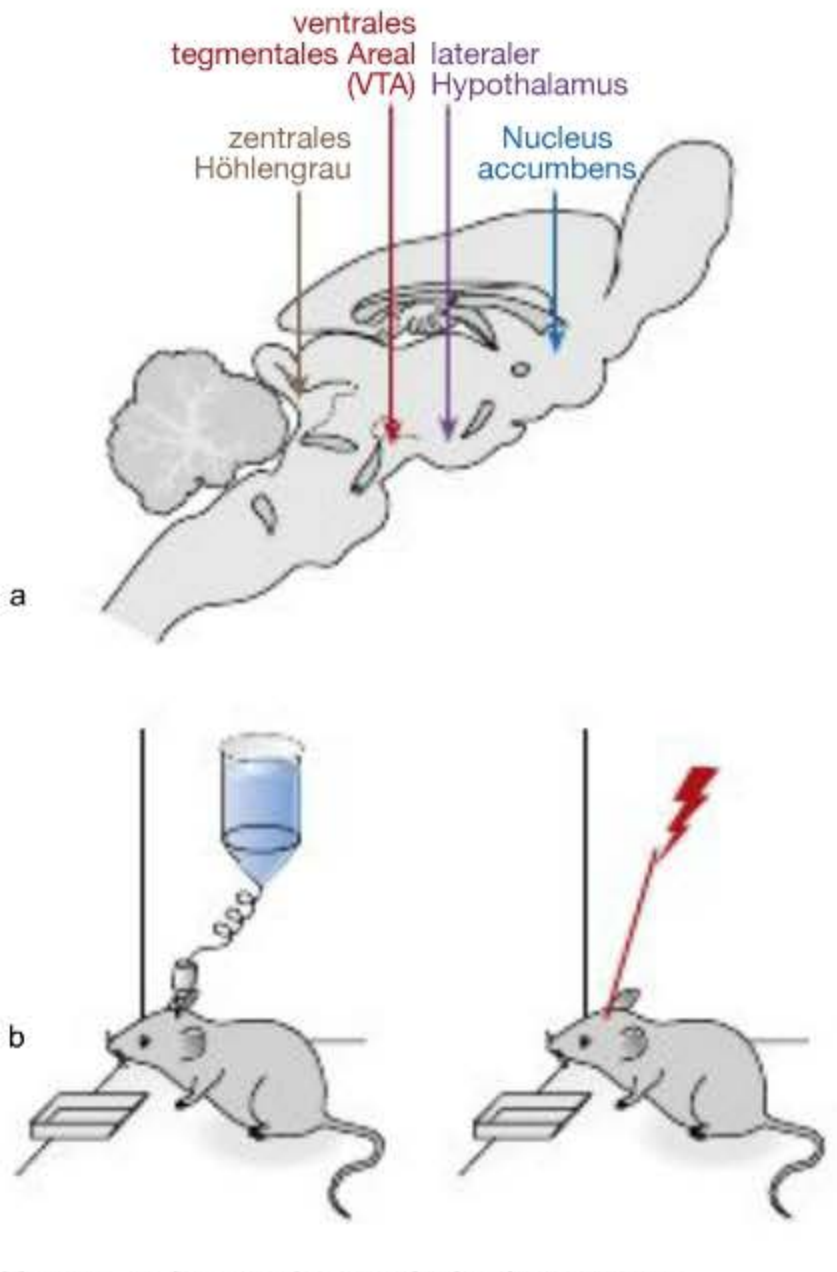


Abb. 5.40 Bedeutung des mesolimbischen Systems.
a Lage von Strukturen des mesolimbischen Systems im Sagittalschnitt durch das Rattenhirn. Mikroinjektionen von Morphinsulfat in die markierten subkortikalen Regionen führen zu einer konditionierten Ortspräferenz, d. h., das Tier sucht den Ort des Käfigs immer wieder auf, an dem die Injektion vorgenommen wurde. Dies zeigt eine positive Verstärkung an [5.20].
b Selbststimulationsexperimente bei Ratten zeigen, dass diese sich sowohl Mikroinfusionen von Kokain (oder anderen Drogen) in den Nucleus accumbens in hoher Frequenz zuführen als auch eine möglichst kontinuierliche elektrische Reizung vornehmen. Die Tiere tun dies unter Vernachlässigung anderer Bedürfnisse bis zur völligen Erschöpfung.

Klinik Verletzung des orbitofrontalen Kortex

Läsionen des orbitofrontalen Kortex legen nahe, dass dieser Hirnbereich in der Modulation von emotionalem Handeln eine wichtige Rolle spielt: Solche Patienten sind unfähig, auf Belohnungen zu warten (Verstärkeraufschub), und können auch nicht aus Bestrafungen lernen.

Phineas Gage, ein 25-jähriger Vorarbeiter beim Eisenbahnbau in Neu-England, löste 1848 beim Feststopfen von Sprengstoff mit einer Eisenstange versehentlich eine vorzeitige Explosion aus, bei der seine Eisenstange mit großer Wucht den orbitofrontalen Kortex durchbohrte. Trotz eines ca. 3 cm breiten Penetrationskanals überlebte Gage, und seine Motorik, Sensorik, Sprache, Gedächtnis und Koordination waren völlig unbeeinträchtigt. Er wies jedoch fortan eine ausgesprochene Persönlichkeitsänderung auf und war nun launisch, ungeduldig, respektlos und schwankend in seinen Zukunftsplänen. Er

konnte seinem Beruf nicht mehr nachgehen und hat in der Folgezeit häufig Wohnort und Arbeitsplatz gewechselt. Emotional war er unberechenbar und aufbrausend geworden.

Hypothalamus Cannon, ein amerikanischer Physiologe, bestand Anfang des letzten Jahrhunderts auf einer mehr am zentralen Nervensystem orientierten Betrachtungsweise von Emotionen. Hierbei konzentrierte sich die Forschung zunächst auf den Hypothalamus: Die elektrische Reizung des Hypothalamus produziert physiologische Antworten bis hin zu kompletten Verteidigungsreaktionen (Haltungsverharren, Piloarrektion, Zischen und Angriff), Körperpflege, Begattung oder Nahrungsaufnahme. Experimentelle Läsionen des Hypothalamus eliminieren diese Reaktionen. Der Hypothalamus ist also für die Produktion von emotionalem Verhalten wichtig. Heute weiß man jedoch, dass er eher als Vermittlerstruktur für viele der autonomen Antworten aufzufassen ist und unter dem Kommando der Amygdala steht.

Zentrales Höhlengrau Die graue Substanz um den Aquädukt ist eine wichtige Effektorstruktur bei der Kontrolle von emotionalem Verhalten. Läsionsstudien bei Ratten zeigten, dass der ventromediale Anteil offensichtlich für passiv-defensives Verhalten („Freezing") zuständig ist, der dorsolaterale Anteil hingegen für die aktive Verteidigung (Angriff und Flucht). Das Höhlengrau ist also für die Vermittlung der motorischen Aspekte von emotionalem Verhalten notwendig.

Spezialisierung der Großhirnhemisphären für Gefühle? Schon die ältere klinische Literatur enthält Beschreibungen einer sog. Katastrophenreaktion („catastrophic reaction") bei größeren Läsionen der linken Hemisphäre mit Tränenausbrüchen und aggressiven Tendenzen. Andererseits werden bei rechtsseitigen Läsionen nicht selten unangemessen emotional verflachte, bisweilen sogar euphorische Zustände beschrieben. Bei rechtshemisphärischen Läsionen um die Fissura Sylvii herum kommt es zu einer Unfähigkeit, den nicht verbalen, emotionalen Gehalt von Sprachäußerungen aus der Sprachmelodie (Prosodie) zu extrahieren. Bei rechtsseitigen frontalen Läsionen wird hingegen der emotionale Gesichtsausdruck verändert. Untersuchungen mit Split-Brain-Patienten, bei denen aufgrund einer medikamentös nicht ausreichend einstellbaren Epilepsie das Corpus callosum durchtrennt wurde, erlauben die getrennte Reizung der linken und der rechten Hemisphäre mit emotionalen Stimuli. Wenngleich sich dabei eine eher gefühlsbetonte Arbeitsweise der rechten und eine eher analytische Arbeitsweise der linken Hemisphäre zeigten, sollte vor einer zu starken Vereinfachung dieser Befunde gewarnt werden.

Abwehrkaskade

Wenn man mit einer emotional bedrohlichen Situation konfrontiert wird, werden die zentralen und peripheren physiologischen Prozesse, die weiter oben diskutiert wurden, in einer typischen Reihenfolge aktiviert (➔ Abb. 5.41):

- Bei niedriger bis mittlerer Erregung kommt es zunächst zu einer Orientierung von Aufmerksamkeit hin auf den Stimulus. Diese Orientierung wird von einer Hemmung der Schreckreaktion und einer parasympathisch ausgelösten Verlangsamung des Herzschlags begleitet.
- Sodann entwickelt sich die Abwehrreaktion, die durch eine Verstärkung der Schreckreaktion gekennzeichnet ist. Unmittelbar vor der resultierenden „Aktion" kommt es zu einer Erhöhung der Herzfrequenz, die sympathisch gesteuert ist.

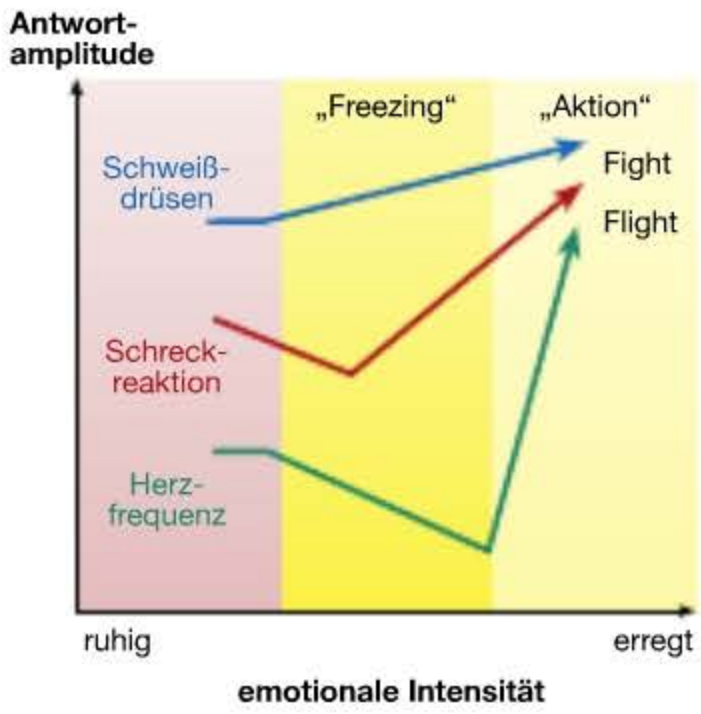


Abb. 5.41 Verschiedene Stadien der Abwehrreaktion. Unterschiedliche physiologische Systeme reagieren mit verschiedener Geschwindigkeit als Funktion des emotionalen Erregungsausmaßes [5.21].

Klinik

Phobien Bei Patienten mit spezifischen Phobien, etwa einer Angst vor Spinnen, verstärkt sich diese Abwehrreaktion, und in der Regel steigt die Herzfrequenz unmittelbar an, weil diese Patienten sich schon in einem späteren Stadium der Abwehrkaskade befinden.

5.5.3 Aggression

Eine wichtige Äußerung emotionalen Verhaltens ist die Aggression, die sich in verschiedene Klassen einteilen lässt:

- furchtinduzierte Aggression als Zeichen der Verteidigung (s. o.),
- Beuteaggression, die zur Nahrungsbeschaffung notwendig ist,
- mütterliche Aggression (Verteidigung der Jungtiere),
- Aggression zwischen männlichen Tieren (beim Kampf um weibliche Tiere sowie um die Dominanz in einer Gruppe).

Beim Menschen wird häufig auch die Unterscheidung zwischen **impulsiver** und **instrumenteller** Gewalt getroffen. Während erstere mit Aggressionsformen bei Tieren vergleichbar ist, bezeichnet letztere bewusste Gewaltanwendung, die einem anderen Ziel (z. B. Erlangen der Geldbeute bei einem Bank-

raub, Erpressen eines Geständnisses durch Folter, Durchsetzung von Kriegszielen) dient.

Insgesamt sind männliche Tiere weitaus aggressiver als weibliche Tiere. Das liegt, wie u. a. Kastrationsexperimente zeigen, am höheren Androgenspiegel der männlichen Tiere.

Bei der Vermittlung aggressiven Verhaltens ist der **Hypothalamus** von entscheidender Bedeutung. Elektrische Reizung des Hypothalamus führt je nach Lokalisation des Reizortes zu verschiedenen Formen der Aggression (lateral – Beuteaggression, medial – affektive Aggression, dorsal – Furchtaggression). Ferner kommen auch beim aggressiven Verhalten der **Amygdala** wesentliche Steuerfunktionen zu. Läsionen der Nuclei basolaterales führen zu sehr zahmen, aggressionslosen Tieren (vgl. Klüver-Bucy-Syndrom), während die elektrische Stimulation dieser Struktur zu aggressiven Attacken führt.

Aggressives Verhalten wird ferner durch **kortikale Areale** moduliert, wobei dem posteromedialen orbitofrontalen Kortex und dem Gyrus cinguli die größte Bedeutung zukommen. Läsionen des Letzteren führen beim Menschen zu einer völligen Antriebslosigkeit (akinetischer Mutismus), wohingegen Läsionen des orbitofrontalen Kortex nicht selten zu einer vermehrten nicht kontrollierten Aggressivität führen. ➤ Abb. 5.42 zeigt, dass bei einer aggressiven Interaktion auch andere, mit der Bewertung und Planung von Handlungen assoziierte Hirnareale eingebunden sind. Offensichtlich wird die Bestrafung eines aggressiven Gegners als intensive Belohnung erlebt.

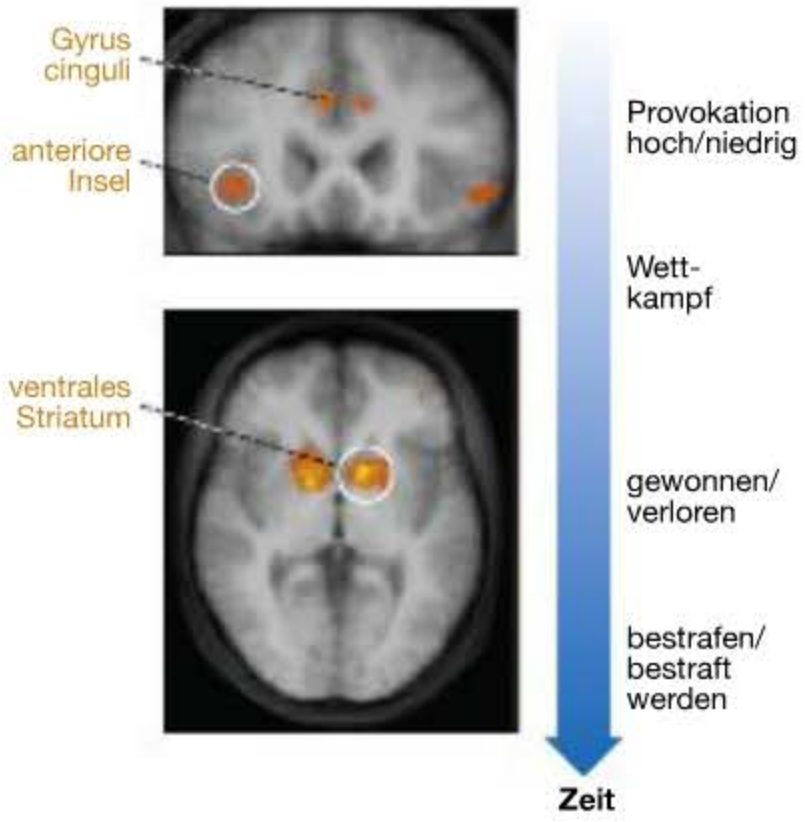


Abb. 5.42 Aggressivität im Labor. Die Versuchsperson (VP) im Kernspintomographen spielt mehrfach ein Reaktionsspiel gegen einen friedlichen (niedrige Provokation) oder einen aggressiven Spieler (hohe Provokation), wobei der Gewinner den Verlierer jeweils durch einen lauten, aversiven Ton bestrafen kann und die Lautstärke (als Aggressivitätsindex) gewählt werden kann. Zu Beginn des Versuchs wird der Versuchsperson mitgeteilt, ob sie gegen den aggressiven oder friedlichen Gegner spielt. Die Hirnaktivierung in dieser Phase zeigt eine vermehrte Aktivität im Gyrus cinguli und der anterioren Insel bei Spielen gegen den provokanten, aggressiven Gegner (oben). Diese Hirnareale sind mit der emotionalen Bewertung von Situationen, die Insel speziell mit negativen Emotionen befasst. Gewinnt der Proband und darf den Gegner bestrafen, führt dies zu einer intensiven Aktivierung des ventralen Striatums, eines wichtigen Teils des Belohnungssystems (unterer Hirnschnitt, nach Daten von Krämer, Jansma, Tempelmann, Münte).

Klinik **Antisoziale Persönlichkeitsstörung**

Betroffene sind häufig schon im Kindesalter über die Missachtung von Regeln und Normen (Vandalismus, Stehlen, Erpressen) auffällig und zeigen als Erwachsene Gereiztheit, körperlich aggressives Verhalten und Rücksichtslosigkeit. Es zeigt sich eine Unfähigkeit, aus Bestrafungen zu lernen. Man unterscheidet Untertypen mit eher instrumentell-dissozialem bzw. impulsiv-feindseligem Verhalten. Interessanterweise ist der Schreckreflex bei Kriminellen mit einer antisozialen Persönlichkeitsstörung konstant abgeschwächt. Diese nicht empathischen Menschen aktivieren ihre Abwehrkaskade nicht und bleiben emotional kalt.

In bildgebenden Studien sind Veränderungen in Struktur und Funktion des orbitofrontalen Kortex nachgewiesen worden.

ZUSAMMENFASSUNG

Emotionen sind vielschichtig und gehen mit Änderungen des Gefühls – im körperlichen Zustand sowie im Ausdruck – einher. Zu den primären Emotionen, aus denen sich andere ableiten, werden Glück, Trauer, Furcht, Wut, Überraschung und Ekel gezählt. Zentrale Strukturen der Emotionsverarbeitung sind die Amygdala, der orbitofrontale Kortex und das zentrale Höhlengrau (vorwiegend für die Verarbeitung negativer Emotionen) und das mesolimbische System (positive Emotionen). Eine wichtige Funktion dieser Hirnstrukturen ist die Vermittlung von emotionalen Lernsignalen (z. B. bei der Furchtkonditionierung). Der Hypothalamus kann als Vermittlerstruktur für viele der autonomen, peripher-physiologischen Antworten aufgefasst werden, mit denen Emotionen typischerweise einhergehen (z. B. Blutdruck, Herzfrequenz, Hautleitwert).
Die Funktion von Emotionen auf Reize und Ereignisse besteht in der Auslösung von bestimmten Handlungen (Vermeidung/Annäherung). Aggression ist eine wichtige Form emotionalen Verhaltens, die verschiedene Funktionen (Verteidigung, Beutemachen, Dominanzstreben) hat.

Fragen

1 Welches sind die 3 Dimensionen, entlang deren sich Emotionen einteilen lassen?
2 Welche physiologischen Reaktionen gehen mit Emotionen einher?
3 Welche Strukturen des ZNS sind an der Verarbeitung und Entstehung von Emotionen beteiligt? Welches sind ihre Funktionen?
4 Beschreiben Sie den Versuchsaufbau der Furchtkonditionierung!
5 Was ist die Funktion des mesolimbischen Systems?
6 Welche Formen der Aggression unterscheidet man?
7 Welche Hirnstrukturen sind bei der Entstehung von Aggression beteiligt?

070 IMPP-Fragen

This page intentionally left blank

KAPITEL

6 Blut

A. R. Pries, R. H. Wenger, A. Zakrzewicz

6.1 Zusammensetzung und Funktionen des Blutes ... 306

6.2 Blutplasma ... 310
6.2.1 Elektrolyte und Osmolalität ... 310
6.2.2 Plasmaproteine ... 312

6.3 Blutzellen ... 314
6.3.1 Zellarten ... 314
6.3.2 Hämatopoese ... 321

6.4 Erythrozytenbesonderheiten: Hämoglobin und Blutgruppen ... 326
6.4.1 Hämoglobin, der rote Blutfarbstoff ... 326
6.4.2 Blutgruppen ... 328
6.4.3 Blutgruppenbestimmung ... 329

6.5 Blutstillung, Blutgerinnung ... 330
6.5.1 Primäre Hämostase oder „vorläufige" Blutstillung ... 331
6.5.2 Sekundäre Hämostase oder „endgültige" Blutstillung ... 334
6.5.3 Gerinnungshemmung ... 338
6.5.4 Gerinnungstests ... 339
6.5.5 Fibrinolyse ... 340

6.6 Wundheilung und Angiogenese ... 341
6.6.1 Wundheilung ... 341
6.6.2 Angiogenese ... 341

6.7 Ausblick ... 342

Kasuistik

„Ist dir kalt?", fragt Petra ihre Freundin Helga erstaunt, als diese an einem warmen Frühlingstag im Mantel zu ihr kommt und blass und verfroren aussieht. „Was ist los mit dir?" – „Ach weißt du, mir geht's nicht so besonders", antwortet Helga, „in letzter Zeit bin ich schnell müde, habe oft Kopfschmerzen, und vor allem habe ich noch kältere Füße als sonst." Im weiteren Gespräch erzählt Helga, dass sie sich seit Jahren streng vegetarisch ernährt und in letzter Zeit nicht mehr häufig aus dem Haus gekommen ist. Es fällt ihr zunehmend schwerer, Familie und Beruf zu managen.

Zwei Tage später sieht Helgas Hausarzt „den Fall" aus medizinischer Sicht: eine strenge Vegetarierin, die bereits bei leichter körperlicher Belastung Atemnot empfindet, unter häufigen Kopfschmerzen leidet und leicht friert. Auf Nachfragen berichtet ihm Helga noch von der Einlage einer Intrauterinspirale vor etwa einem halben Jahr und von den starken Menstrualblutungen, unter denen sie seitdem leidet. Bei der Untersuchung findet der Hausarzt neben der offensichtlichen Blässe eine auffällig glatte Zunge und Mundwinkelrhagaden. Helgas Blutdruck beträgt 100/75 mmHg bei einer erhöhten Herzfrequenz von 95/min.

Der körperliche Untersuchungsbefund ist typisch für eine Anämie. Zusammen mit der Anamnese (Blutverluste, Mangelernährung) liegt die Verdachtsdiagnose einer Eisenmangelanämie nahe. Der Laborbefund bestätigt diese Vermutung des Hausarztes: Hämatokrit, Erythrozytenzahl und Hämoglobinkonzentration sind erniedrigt, was das Vorliegen einer Anämie beweist. Niedriges MCV (mittleres zelluläres Volumen der einzelnen Erythrozyten) und niedriges MCH (mean corpuscular hemoglobin = mittlerer absoluter Hämoglobingehalt jedes Erythrozyten) charakterisieren die Anämie als mikrozytär und hypochrom, so wie es bei Eisenmangel sein müsste. Eine niedrige Konzentration des Eisenspeicherproteins Ferritin und eine gleichzeitig erhöhte Konzentration des Eisentransporteiweißes Transferrin bestätigen den Eisenmangel.

Um Helga zu helfen, schickt ihr Hausarzt sie erst einmal zur gynäkologischen Beratung bzw. Behandlung, um die Blutverluste zu vermindern. Auch ihre Ernährungsgewohnheiten muss die Patientin so umstellen, dass sie wieder alles bekommt, was ihr Körper braucht. Um dem noch nachzuhelfen, stellt ihr der Hausarzt ein Rezept für Eisentabletten aus. Mit einer Laborkontrolle nach einigen Wochen möchte der Arzt den Therapieerfolg überprüfen.

6.1 Zusammensetzung und Funktionen des Blutes

Zur Orientierung

Die besondere physiologische Bedeutung des Blutes liegt darin, dass es über das verzweigte Gefäßsystem mit allen Organen und über die durchlässigen Gefäßwände mit sämtlichen Geweben des Körpers in sehr enger Beziehung steht: Die Ver- und Entsorgung von Zellen ebenso wie die Kommunikation zwischen Zellsystemen durch chemische Botenstoffe beruhen auf der unablässigen Zirkulation des Blutes. Die Untersuchung von Blut auf seine Bestandteile – eine der häufigsten diagnostischen Maßnahmen in der Medizin – gestattet einen Einblick in mögliche Funktionsstörungen auch solcher Gewebe, die einer direkten Analyse sonst nur schwer zugänglich sind. Die Transportfunktion des Blutes werden von verschiedenen Blutzellen und Bestandteilen des Blutplasmas wahrgenommen. Volumen und Zusammensetzung des Blutes werden sehr präzise reguliert, können aber bei bestimmten Krankheiten auch typische Veränderungen zeigen.

Blutbestandteile

Die Gewebe aller Organe sind aus Zellen, extrazellulärer Flüssigkeit und extrazellulären Faserstrukturen (Matrix) in für sie typischer Weise aufgebaut. Das Blut (➤ Abb. 6.1) besteht aus

- Zellen, den **Erythrozyten** (rote Blutkörperchen), **Leukozyten** (weiße Blutkörperchen) und **Thrombozyten** (Blutplättchen), sowie
- umgebender Flüssigkeit, dem **Blutplasma.**

Erythrozyten und Thrombozyten sind insofern ungewöhnliche „Zellen", da ihnen der Kern fehlt und sie sich nicht mehr vermehren können. Das Blut als ein „flüssiges Gewebe" verfügt normalerweise nicht über ein extrazelluläres Fasergerüst, das ihm strukturelle Festigkeit verleihen könnte. Unter bestimmten Bedingungen (Blutgerinnung) kann jedoch eine solche Faserstruktur entstehen; das sonst flüssige Blut wird dann fest.

Aufgaben des Blutes

Entsprechend den verschiedenen Eigenschaften seiner Bestandteile ist das Blut an unterschiedlichen physiologischen Vorgängen beteiligt. Die Vielfalt seiner Funktionen hängt eng mit der Tatsache zusammen, dass es als **Transportsystem** im Blutkreislauf dient. Folgende Aufgaben werden unterschieden:

- **Atemfunktion:** O_2 wird von der Lunge in die peripheren Gewebe, CO_2 vom Gewebe in die Lunge transportiert.
- **Nähr- und Spülfunktion:** Im Blut gelöste oder an Blutbestandteile gebundene Substrate (z. B. Glucose) und Endprodukte (z. B. Creatinin) des Zellstoffwechsels werden mit dem Blut dem Gewebe zu- und aus ihm abgeführt.

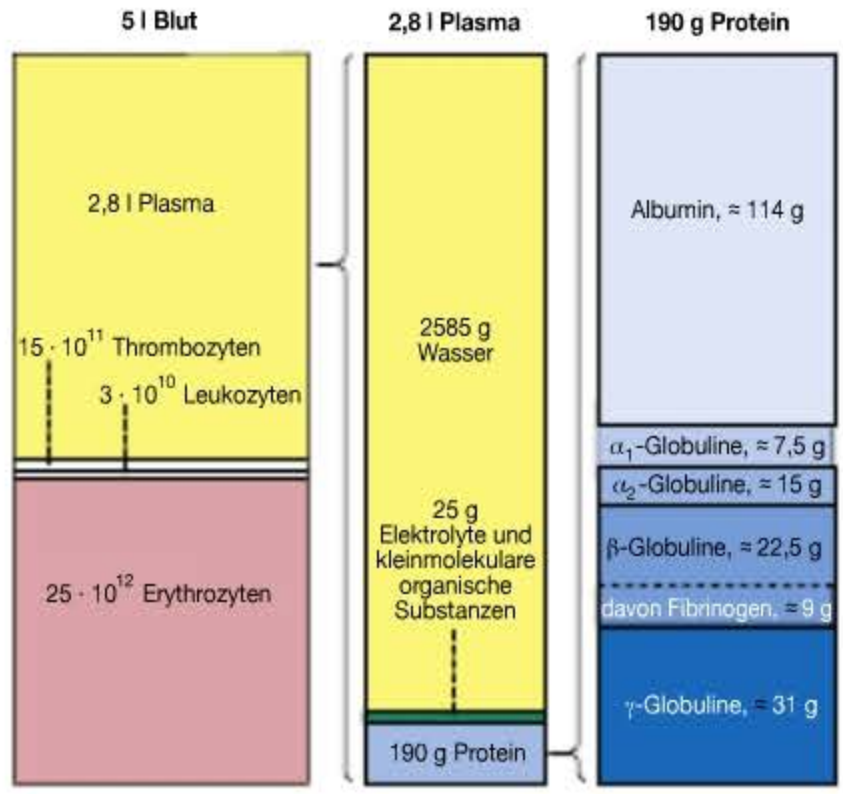


Abb. 6.1 Quantitative Zusammensetzung des Blutes (links), des darin enthaltenen Plasmas (Mitte) sowie der Plasmaproteine (rechts).

- **Pufferfunktion:** Durch Freisetzung bzw. Aufnahme von H^+-Ionen aus den Puffersystemen des Blutes können Änderungen des pH-Wertes gemildert werden.

Aufrechterhaltung von Isoionie und Isotonie: Durch Austausch zwischen dem Interstitium der Gewebe und dem Blutplasma sowie zwischen dem Blutplasma und dem in der Niere gebildeten Harn wird die ionale und osmotische Zusammensetzung der extrazellulären Flüssigkeit konstant gehalten. Zusammen mit der Pufferfunktion ist dies Teil der Homöostase des inneren Milieus.

- **Abwehrfunktion:** Blutzellen sowie Bestandteile des Blutplasmas können fremde Materialien oder Organismen als fremd erkennen und eliminieren (➤ Kap. 7).
- **Wärmehaushalt:** Transport von Wärme zwischen wärmeerzeugenden Organen (z. B. arbeitende Muskulatur) und wärmeabgebenden Organen (z. B. Haut).
- **Reparaturfunktion:** Blutungen bei Gefäßverletzungen werden rasch gestillt (Hämostase) und die Wundheilung eingeleitet.
- **Koordinationsfunktion:** Hormone (Botenstoffe) werden mit dem Blut von endokrinen Drüsen zu ihrem Wirkort gebracht. Dadurch werden Funktionen weit voneinander entfernter Organe koordiniert.

MERKE

Blut ist das flüssige Transportmedium des Organismus.

Diese lebenswichtigen Leistungen werden möglich, weil ein intensiver Austausch von gelösten Stoffen zwischen der intravasalen Blutflüssigkeit und den extravasalen Flüssigkeitsräumen besteht. Das Blut ist sozusagen eine „Durchgangsstation" für alle vom Organismus aus der Umwelt aufgenommenen Substanzen auf ihrem Weg zu den Organzellen und umgekehrt für

alle von den Organzellen gebildeten Substanzen auf dem Weg über die Ausscheidungsorgane zurück in die Umwelt. Mit dem Blut werden aber nicht nur nützliche Stoffe transportiert, sondern auch gefährliche wie z. B. Bakterien, die sich über alle Gewebe des Körpers ausbreiten können, wenn sie an einer Stelle einmal ins Blut eingedrungen sein sollten. Die Blutzusammensetzung wird daher durch zahlreiche Regulationsvorgänge, einschließlich der Immunabwehr (➤ Kap. 7), kontrolliert und die Konzentration der Blutbestandteile in ziemlich engen Grenzen gehalten **(Homöostase).** Weil das Blut in schnellem Austausch mit dem extravasalen Extrazellulärraum steht, wird so auch die Konzentration vieler gelöster Teilchen im extravasalen Raum mit bestimmt.

Klinik Veränderung der Plasmabestandteile

Blutentnahme Werden bei der Blutentnahme durch zu starke Stauung der Entnahmevene oder zu starkes Aspirieren Erythrozyten zerstört, so werden anschließend im Plasma zu hohe Konzentrationen derjenigen Substanzen gemessen, die in Erythrozyten enthalten sind (z. B. Lactatdehydrogenase oder Kalium).

Körperlage Bei Änderung der Körperlage vom Liegen zum Stehen wird durch den gestiegenen hydrostatischen Druck in den unteren Körperpartien vermehrt Flüssigkeit ins Interstitium filtriert. Dadurch erhöht sich die Konzentration nicht filtrierbarer Plasmabestandteile um bis zu 10%.

Hämatokrit

MERKE

Als Hämatokrit wird der relative Anteil zellulärer Elemente am Gesamtvolumen des Blutes bezeichnet (s. a. ➤ Tab. 6.3).

Die Zellen des Blutes haben eine höhere Dichte (Erythrozyten: $\rho = 1{,}09$) als das Plasma ($\rho = 1{,}03$). Daher sedimentieren die Zellen, wenn ungerinnbar gemachtes Blut in einer Glaskapillare zentrifugiert wird (5 min, 10 000–20 000 × g), während das Plasma den Überstand bildet. Sind die Zellen vollständig sedimentiert, so entspricht die Höhe der Zellschicht in Relation zur Gesamthöhe der Säule in der Glaskapillare (Zellen plus Überstand aus Plasma) dem Hämatokriten. Bis zu 2% Plasma bleiben zwischen den Erythrozyten „gefangen" und gehen fälschlich in den Hämatokriten ein. Der Hämatokrit wird heute meist als fraktionelles Volumen (V_E/V_B) und nicht mehr in % angegeben (also „0,45" anstelle von „45%").

Werte

Geschlechtsunterschied Üblicherweise beträgt der Hämatokrit (Hk) des Blutes etwa 0,45 beim Mann bzw. 0,42 bei der Frau.

Altersabhängigkeit Der Hämatokrit ist, ähnlich wie das Blutvolumen (s. u.), nicht nur vom Geschlecht, sondern auch vom Lebensalter abhängig. Bei Neugeborenen findet man höhere Werte (0,56) als bei Erwachsenen, bei Kleinkindern nach dem ersten Lebensjahr niedrigere (0,35).

Beitrag der Erythrozyten

Der Hämatokrit wird überwiegend durch die Erythrozyten bestimmt (Erythrokrit, ➤ Abb. 6.1). Sie stellen mit einer Konzentration von etwa $4{,}5 \times 10^6/\mu l$ die häufigste Blutzellart dar. Nach dem SI-System sollte die Konzentration korrekterweise in $10^{12}/l$ (Tera/l) angegeben werden, jedoch sind Angaben in Millionen pro µl in der Klinik noch gebräuchlicher.

Der höhere Hämatokrit des Neugeborenen entsteht u. a. durch die größere Aktivität der Erythropoese bei intrauterin erhöhter Konzentration von Erythropoietin wegen des niedrigeren Sauerstoffpartialdrucks in den Geweben des Fetus. Nach der Geburt fällt der Hämatokrit recht schnell ab. Haben sich die Regulationsmechanismen an den nachgeburtlich höheren Sauerstoffpartialdruck adaptiert, steigt der Hämatokrit zusammen mit der Muskelmasse und der motorischen Aktivität des Kindes wieder an.

MERKE

Der Hämatokrit ändert sich im Wesentlichen mit der Erythrozytenkonzentration im Blut. Diese hängt einerseits von der Erythrozytenmenge, andererseits vom Plasmavolumen ab.

Klinik Änderung des Hämatokriten

Veränderte Erythrozytenkonzentration Der Hämatokrit ändert sich, wenn die Erythrozytenmenge im Körper (Erythrozytenvolumen, s. u.) erhöht oder vermindert ist, z. B. als Folge einer gesteigerten bzw. verminderten Bildung roter Blutzellen (Erythropoese) oder ihres beschleunigten Abbaus (Hämolyse).

Veränderter Flüssigkeitsbestand Der Hämatokrit ändert sich aber auch bei vermindertem (bzw. erhöhtem) Flüssigkeitsbestand (Dehydratation bzw. Hyperhydratation) und daher reduziertem oder „kontrahiertem" (bzw. vergrößertem oder „expandiertem") Plasmavolumen. Ein Abfall des Hämatokritwerts durch Vergrößerung des Plasmavolumens (z. B. in der Schwangerschaft, während deren zwar auch das gesamte Erythrozytenvolumen zunimmt, jedoch von der Volumenzunahme des Plasmas übertroffen wird) wird als Pseudoanämie bezeichnet.

Bei einer Senkung von Hämatokrit (Hk), Hämoglobinkonzentration (Hb) oder Erythrozytenkonzentration (Erythrozytenzahl, ➤ Tab. 6.3) im Blut unter den jeweiligen Normwert spricht man von **Anämie.** Als **Polyglobulie** im engeren Sinne wird eine Erhöhung der Erythrozytenkonzentration bezeichnet. Der Begriff wird jedoch auch für Zunahmen von Hb und Hk benutzt.

Beitrag von Leukozyten und Thrombozyten

Leukozyten Die Leukozyten tragen wegen ihrer vergleichsweise geringen Konzentration von etwa 4000–9000/µl bei Erwachsenen nur sehr wenig zum Hämatokritwert bei. Sie sind in der zentrifugierten Blutprobe zusammen mit den Thrombozyten als dünner, weißlich gelber Saum (Buffy Coat) über der roten Zellsäule erkennbar (➔ Abb. 6.1).

Klinik Leukozytose
Unter pathologischen Bedingungen kann bei exzessiver Vermehrung der Leukozyten (Leukozytose bei entzündlichen Erkrankungen, vor allem aber bei Leukämien) ein Leukokrit messbar werden, den man aus Gründen der Klarheit vom Erythrokriten unterscheidet.

Thrombozyten Trotz ihrer hohen Konzentration (erwachsene Männer 177 000–366 000/µl, erwachsene Frauen 187 000 bis 406 000/µl) stellen die Thrombozyten wegen ihres kleinen Volumens einen ebenfalls relativ unbedeutenden Anteil des Hämatokritwerts dar.

Blutvolumen

Werte

Geschlechtsunterschied Bei erwachsenen Menschen beträgt das Blutvolumen im Mittel etwa 70 ml (Mann) bzw. 65 ml (Frau) pro Kilogramm Körpergewicht (d. h. knapp 5 l für einen Mann von 70 kgKG und knapp 4 l für eine Frau von 60 kgKG). Der Geschlechtsunterschied korreliert mit einem durchschnittlich höheren Fettgehalt der Gewebe im weiblichen Organismus.

Altersabhängigkeit Außerdem gibt es eine deutliche Altersabhängigkeit: Beim Neugeborenen ist das Blutvolumen, bezogen auf das Körpergewicht, deutlich größer (bis über 100 ml/kgKG) als beim Erwachsenen, bei sehr alten Menschen können Werte von nur 50 ml/kgKG vorkommen.

Bestimmung des Blutvolumens

Hierzu wird ein **Indikator,** z. B. ein Farbstoff, in bekannter Menge (Volumen V_i × Konzentration c_i) in die Blutbahn injiziert. Nach vollständiger Verteilung wird die Konzentration des Indikators (c_x) in einer entnommenen Blutprobe bestimmt und das zu ermittelnde Verteilungsvolumen V nach

$$(1)\quad V = \frac{V_i \times c_i}{c_x}$$

errechnet. Zur Bestimmung des **Plasmavolumens** werden die Farbstoffe Evans Blue (T1824) oder Cardiogreen oder mit ^{131}J markierte Plasmaproteine injiziert. Das **Erythrozytenvolumen** wird mit ^{59}Fe-, ^{32}P- oder ^{51}Cr-markierten Erythrozyten bestimmt.

Aus dem Plasmavolumen V_P oder dem Erythrozytenvolumen V_E lässt sich das Blutvolumen V_B berechnen. Dazu benötigt man den **Hämatokriten** ($Hk = V_E/V_B$), d. h. den relativen Volumenanteil der zellulären Bestandteile des Blutes:
071 Text: Fehler im Zusammenhang mit der Hämatokritmessung

$$(2)\quad V_B = \frac{V_P}{1 - Hk} = \frac{V_E}{Hk}$$

Rheologie des Blutes

Aufgrund ihrer hohen Konzentration bestimmen die Erythrozyten die Fließ- (oder rheologischen) Eigenschaften des Blutes und besonders seine Viskosität und damit den Strömungswiderstand (➔ Kap. 8.2.2, Hagen-Poiseuille-Gesetz). Ein Viskositätsanstieg bei erhöhtem Hämatokriten kann daher das Herz belasten und die Sauerstofftransportleistung des Kreislaufsystems vermindern.

Erythrozytenaggregation

Im normalen Blut lagern sich die Erythrozyten geldrollenartig („rouleaux“) zusammen, wenn die Strömungskräfte gering sind, d. h. bei langsamer Blutströmung oder Strömungsstillstand. Diese Aggregation (➔ Abb. 6.5c) ist ein reversibler Vorgang. Nach vorherrschender Meinung ist sie eine Folge der Adsorption langgestreckter großmolekularer Proteine des Plasmas an die Membranoberfläche benachbarter Zellen.

Blutviskosität

Die Blutviskosität (innere Reibung, Zähigkeit) wird vor allem vom Hämatokriten (➔ Abb. 6.2c) und von der Viskosität des Plasmas bestimmt, die ihrerseits von der Plasmaproteinkonzentration abhängt. Deformierbarkeit und Aggregationsneigung der Erythrozyten (➔ Abb. 6.2a) sind die Ursache für das sog. nichtnewtonsche Fließverhalten des Blutes: Die Blutviskosität ändert sich je nach den Strömungsbedingungen (und hängt nicht nur, wie z. B. bei Wasser, von der Temperatur ab). Die gemessene Viskosität des Blutes ist daher von den Strömungsbedingungen des Messaufbaus abhängig (➔ Kap. 8.2.2). Deshalb spricht man von einer **scheinbaren (apparenten) Viskosität** des Blutes. Die apparente Viskosität des Blutes ist relativ niedrig, wenn bei schneller Strömung hohe Schubspannungen auf das Blut einwirken. Sie steigt aber bei sehr langsamer Strömung und entsprechend sehr niedrigen Schubspannungen durch Aggregatbildung erheblich an. Für die Blutströmung durch enge Röhren oder Blutgefäße ist zusätzlich die Geometrie und Beschaffenheit des Gefäßes bedeutsam (s. u.). Die für diese Situation nach dem Hagen-Poiseuille-Gesetz (➔ Kap. 8.2.2) berechnete Viskosität wird auch als **effektive Viskosität** bezeichnet.

Fåhraeus-Lindqvist-Effekt

Axialmigration der Erythrozyten Infolge ihrer ausgeprägten Verformbarkeit neigen die roten Blutzellen dazu, sich an die Strömung in einem Blutgefäß anzupassen und in die Strömungsmitte zu bewegen (Axialmigration), sodass eine zellarme Randströmung entsteht (➢ Abb. 6.2a). Durch diese marginale „Schmierschicht" wird insbesondere in Gefäßen, deren Durchmesser dem eines einzelnen Erythrozyten (6–8 µm) entspricht, der Reibungswiderstand so stark vermindert, dass die scheinbare oder effektive Viskosität von Blut nur etwa 30% über der von Plasma liegt (➢ Abb. 6.2b, c). In größeren Gefäßen nimmt die Reibung der strömenden Zellen aneinander zu, während die Dicke der Schmierschicht kaum ansteigt; folglich steigt die Blutviskosität. Auch in extrem engen Kapillaren (Durchmesser < 4 µm) nimmt die Blutviskosität wieder zu, weil sich die Erythrozyten nicht weiter deformieren lassen und die Schmierschicht immer dünner wird.

Endothelial Surface Layer Die endotheliale Oberfläche von Blutgefäßen ist mit einer relativ dicken (ca. 0,5 µm), gelartigen Oberflächenschicht („endothelial surface layer") überzogen. Die Anwesenheit dieser Schicht hat natürlich besonders in den dünnen Gefäßen der Mikrozirkulation einen erheblichen Einfluss auf den Strömungswiderstand.

MERKE

Der **Fåhraeus-Lindqvist-Effekt** ist eine Ursache dafür, dass die effektive (apparente) Blutviskosität in den englumigen Gefäßen der Kreislaufperipherie deutlich niedriger ist als in großkalibrigen Gefäßen. Darüber hinaus steigt die Blutviskosität bei steigendem Hämatokrit und fällt bei steigender Strömungsgeschwindigkeit des Blutes.

Klinik **Bedeutung der Erythrozyten und Risiko kardiovaskulärer Erkrankungen**

Blut(körperchen)senkungsgeschwindigkeit (BSG) 2 ml ungerinnbar gemachten Blutes werden in eine standardisierte, senkrecht aufgestellte Pipette eingefüllt. Nach 1 und 2 Stunden wird die Höhe der durch Sedimentation der Erythrozyten entstehenden Plasmasäule abgelesen (Normwerte bei Männern 3–8 mm, 5–18 mm, bei Frauen 6–11 mm, 6–20 mm). Die BSG ist ein unspezifischer Suchtest besonders für entzündliche Vorgänge und Karzinome (BSG beschleunigt, d. h. Werte nach 1 und 2 Stunden erhöht).

Risiko kardiovaskulärer Erkrankungen Messgrößen des Blutes, die im Zusammenhang mit der Blutviskosität stehen, insbesondere Plasmaviskosität, Hämatokrit und Fibrinogengehalt des Plasmas, geben bedeutsame Hinweise auf das Risiko kardiovaskulärer Erkrankungen (z. B. Herzinfarkt). Ihre Vorhersagekraft soll derjenigen „klassischer" Risikofaktoren wie Plasmacholesterinspiegel, Hypertonie oder Übergewicht, vergleichbar sein.

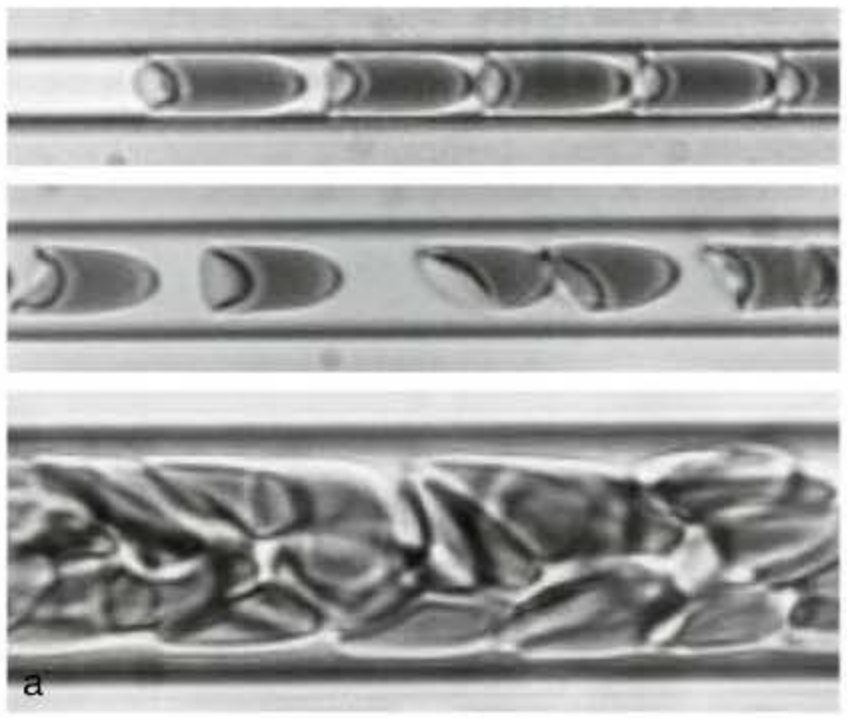


Abb. 6.2 Verformbarkeit von Erythrozyten und Blutviskosität.
a Bei der Strömung durch englumige Gefäße verformen sich die Erythrozyten und nehmen eine typische Paraboloidform an, die eine optimale Anpassung an die lokalen Strömungsverhältnisse darstellt. Schon in geringfügig größeren Gefäßen führen Wechselwirkungen zwischen den strömenden Zellen zu ständigen Formveränderungen.
b Fåhraeus-Lindqvist-Effekt: Die apparente oder effektive Viskosität für Blut mit einem Hämatokriten von 0,45 in größeren Blutgefäßen (Durchmesser > 300 µm) beträgt etwa das Dreifache des Wertes für Plasma. Mit abnehmendem Durchmesser sinkt dieser Wert erheblich ab und nimmt erst unterhalb von 5 µm wieder zu.
c Abhängigkeit der Blutviskosität vom Hämatokriten. In kapillären Gefäßen (7 µm) steigt die Viskosität nur schwach und linear mit dem Hämatokriten an. In größeren Gefäßen (20 µm, 100 µm) ist der Anstieg viel ausgeprägter und wird mit zunehmendem Hämatokrit immer steiler.

6.2 Blutplasma

Zur Orientierung

Die Osmolalität des Plasmas (etwa 290 mosmol/l) beruht überwiegend auf dem Gehalt an Elektrolyten, vorwiegend Na^+ und Cl^-. Die Plasmaproteine bestehen aus verschiedenen Fraktionen, die z. B. als Transportvehikel, Antikörper oder Gerinnungsfaktoren wirken. Die Proteinkonzentration im Plasma (etwa 60–80 g/l) ist höher als im Interstitium.

Die extrazelluläre Flüssigkeit des Blutes, das Plasma, ist eine eiweißreiche Flüssigkeit. Ihre Zusammensetzung entspricht – bis auf die Proteinkonzentration – weitgehend der interstitiellen Flüssigkeit. Dies beruht darauf, dass die Wand der Blutkapillaren für Wasser und kleinmolekulare Substanzen (z. B. Elektrolyte, Glucose) sehr gut, für Proteine aber nur bedingt durchlässig ist. Mit einer Konzentrationsbestimmung niedermolekularer Substanzen im Plasma werden daher praktisch auch deren Konzentrationen in der interstitiellen Flüssigkeit ermittelt.

Blutplasma ist als physiologische Flüssigkeit von **Blutserum** zu unterscheiden. Serum ist der flüssige Bestandteil einer Blutprobe, in der nach Blutabnahme die Gerinnung vollständig abgelaufen ist. Serum enthält daher v.a. kaum Fibrinogen (➤ Kap. 6.5).

6.2.1 Elektrolyte und Osmolalität

Werte

Elektrolytverteilung Charakteristisch für den Extrazellulärraum (Plasma und Interstitium) sind vor allem die hohe Na^+- und die niedrige K^+-Konzentration, während dies im Intrazellulärraum genau umgekehrt ist (➤ Tab. 6.1). Unter den Anionen ist die Cl^--Konzentration am höchsten. Zur Bestimmung der Na^+- und der K^+-Konzentration ist die Flammenphotometrie die Referenzmethode, sie liefert molare Konzentrationen (mmol/l). Daher ist es üblich, alle Elektrolytkonzentrationen in mmol/l anzugeben. Im Plasma tragen die gelösten Proteine jedoch etwa 7% zum Gesamtvolumen bei. Anders gesagt, das Wasser als Lösungsmittel der Elektrolyte macht nur etwa 93% des Plasmavolumens aus. Bezogen auf das Lösungsmittel (Plasmawasser), sind die Elektrolytkonzentrationen daher geringfügig höher. Erst diese Konzentrationen (oder molale Konzentrationen in mmol/kg Lösungsmittel) lassen sich sinnvoll mit dem proteinarmen Interstitium vergleichen. Dabei fällt auf, dass die Kationen im Plasmawasser etwas höher, die Anionen etwas niedriger konzentriert sind als im Interstitium. Der Grund dafür ist die höhere Proteinkonzentration im Plasma bei Semipermeabilität der Gefäßwand für größere Proteine. Weil die Proteine bei physiologischem pH als Anionen vorliegen, werden Kationen im Plasma zurückgehalten, während der Ausstrom von Anionen ins Interstitium begünstigt wird. Die resultierende Ungleichverteilung der gefäßwandpermeablen Elektrolyte erzeugt im Gleichgewichtszustand ein lumennegatives elektrisches Membrandiffusionspotenzial von etwa –1,5 mV (Gibbs-Donnan-Gleichgewicht). Calcium ist im Plasma zu 45% an Albumine und zu 5% an Anionen gebunden. Daher ist die Konzentration des gelösten, freien, ionisierten Calciums nur halb so hoch wie seine Gesamtkonzentration.

MERKE

Die ionale Zusammensetzung des Plasmas entspricht weitgehend der interstitiellen Flüssigkeit. Na^+ und Cl^- sind die im Plasma mengenmäßig dominierenden Elektrolyte. Daher kann das Blutplasma in erster Näherung als eine Lösung von Kochsalz angesehen werden (9 g auf 1 l oder in alter Schreibweise „0,9%"; sog. **physiologische Kochsalzlösung**).

Isoionie Die Konzentrationen aller Elektrolyte werden durch hormonale Regulationsmechanismen, die sowohl die Aufnah-

Tab. 6.1 Konzentration wichtiger Kationen und Anionen im Plasma und in der interstitiellen Flüssigkeit (Massenkonzentration in g Ionen pro l Lösung; molare Konzentration in mmol Ionen pro l). Referenzbereiche für Erwachsene sind in Klammern angegeben.

	Plasma		Plasmawasser [mmol/l]	Interstitium [mmol/l]
	[g/l]	[mmol/l]		
Na^+	3,25	142 (135–145)	153	145
K^+	0,16	4,4 (3,6–4,8)	4,7	4,5
Ca^{2+}	0,1	2,5 (2,20–2,65), gesamt		
		1,2 (1,15–1,35), ionisiert	1,3 (ionisiert)	1,2 (ionisiert)
Mg^{2+}	0,02	0,9 (0,73–1,06), gesamt		
		0,7 (0,54–0,79), ionisiert	0,6 (ionisiert)	0,55 (ionisiert)
Cl^-	3,60	102 (95–105)	110	115–120
HCO_3^-	1,60	22 (21–26)	24	28
PO_4^{2-}	0,04	1 (0,84–1,45)	1,08	1,3
SO_4^{2-}	0,02	0,5	0,5	0,5
$Protein^-$	60–80	ca. 2	–	10–30 g/l

me mit der Nahrung als auch die Ausscheidung über die Nieren beeinflussen, in relativ engen Grenzen konstant gehalten (Isoionie). Bereits geringe Änderungen z. B. der K^+- oder Ca^{2+}-Konzentration können erhebliche Funktionsstörungen, z. B. des Herzens, auslösen (➤ Kap. 8.1.1).

Osmotischer Druck

In Lösungen nimmt die Konzentration des Lösungsmittels (z. B. Wasser) bei steigender Konzentration gelöster Substanzen ab. Wenn 2 Lösungsräume unterschiedlicher Substanzkonzentration durch eine Membran getrennt sind, die für die gelösten Substanzen undurchlässig ist (semipermeable Membran), wird daher das Lösungsmittel in Richtung höherer Substanzkonzentrationen (d. h. geringerer Lösungsmittelkonzentrationen) diffundieren. Diesen Vorgang bezeichnet man als **Osmose** (Diffusion des Lösungsmittels). Bei fest vorgegebenen Volumina der Flüssigkeitsräume wird sich im thermodynamischen Gleichgewicht anstelle der Volumenverschiebung eine Druckdifferenz einstellen **(osmotischer Druck).** Dabei ist der Druck im Kompartiment mit der höheren Konzentration an gelösten Teilchen höher. Die Druckdifferenz entspricht dem Druck, den die zusätzlich enthaltenen Teilchen als ideales Gas im gleichen Volumen ausüben würden.

Blutplasma Elektrolyte und andere niedermolekulare Bestandteile bestimmen im Wesentlichen die osmotische Konzentration des Blutplasmas (Osmolalität) von etwa 290 mosmol/H_2O. Der Beitrag der Proteine dazu ist mit etwa 1 mosmol/H_2O gering. Die gesamte Osmolytkonzentration entspricht nach dem van't-Hoff-Gesetz ($p = c \times R \times T$, mit p = Druck [Pa], c = Konzentration [mosmol/H_2O], R = allgemeine Gaskonstante: 8,314 [Nm/mol × K] und T = absolute Temperatur [K]) einem osmotischen Druck des Plasmas von ca. 750 kPa (5600 mmHg) an einer für Wasser durchlässigen, aber für die Plasmaosmolyte nicht durchlässigen (semipermeablen) Membran.

Wasserverteilung zwischen Blutbahn und Interstitium Die hohe Konzentration von Elektrolyten und niedermolekularen organischen Substanzen im Plasma hat jedoch wegen der Durchlässigkeit des Kapillarendothels für diese kleinen Moleküle keinen Einfluss auf die Wasserverteilung zwischen Blutbahn und Interstitium. Plasmaproteine werden dagegen vom Endothel zurückgehalten (➤ Kap. 8.2.4). Sie bestimmen daher die osmotischen Kräfte an der Kapillarwand, obwohl der von Proteinen, überwiegend von Albuminen, entwickelte kolloidosmotische (onkotische) Druck nur etwa 3,3 kPa (25 mmHg) beträgt.

MERKE

Plasmaproteine besitzen trotz ihres geringen Anteils an der osmotischen Gesamtkonzentration einen dominierenden Einfluss auf die Wasserverteilung zwischen intravasalem und extravasalem Flüssigkeitsraum, weil sie die Kapillarwand nicht frei passieren können und daher an dieser einen **onkotischen bzw. kolloidosmotischen Druck** von ca. 25 mmHg erzeugen.

Plasmaersatzflüssigkeiten

Bei akutem Blutverlust, etwa nach einer Verletzung, sollte das intravasale Volumen möglichst schnell wiederhergestellt werden. Dies kann durch Infusion von Plasmaersatzflüssigkeiten geschehen, die die gleiche osmotische Konzentration aufweisen müssen wie das Plasma. Solche Lösungen werden als **isoosmolal** bezeichnet.

Klinik Plasmaersatzflüssigkeiten

Plasmaersatz Die einfachste denkbare Plasmaersatzlösung ist die physiologische Kochsalzlösung. Lösungen mit differenzierteren Rezepten enthalten auch andere Ionen oder kleinmolekulare organische Substanzen (z. B. Glucose als Stoffwechselsubstrat oder Puffersubstanzen). Solche Lösungen gehen aus dem Gefäßsystem jedoch relativ schnell wieder ins Interstitium verloren, da sie keinen kolloidosmotischen Druck erzeugen.

Plasmaexpander Zur anhaltenden Volumensubstitution brauchbare Plasmaersatzlösungen müssen daher auch Kolloide (Albumine, Dextrane, Stärke, Gelatine o. Ä.) enthalten. Bei den Plasmaexpandern ist die Kolloidkonzentration so groß, dass der kolloidosmotische Druck den des Plasmas deutlich übersteigt. Das verlorene intravasale Volumen wird durch einen zusätzlichen Flüssigkeitseinstrom aus dem Interstitium besonders rasch ergänzt. Plasmaexpander ermöglichen daher einen schnellen Blutersatz, z. B. beim Kreislaufschock infolge Blutverlusts (hämorrhagischer Schock).

Tonizität

Isotonie Wie das Beispiel der Gefäßwand zeigt, bestimmt die Durchlässigkeit einer Barriere, welchen osmotischen Druckgradienten (und damit welche Wasserbewegung) die Teilchen einer gegebenen Lösung verursachen. Physiologische Kochsalzlösung und 5%ige Glucoselösung sind nicht nur isoosmolal, sondern annähernd isoton mit dem Plasma, d. h., sie erzeugen den gleichen osmotischen Druck an einer Zellmembran. Dies beruht darauf, dass Zellmembranen wie die Erythrozytenmembran für bestimmte Ionen oder Glucosemoleküle kaum durchlässig sind. Der osmotische Druck dieser Lösungen wirkt daher dem intrazellulären osmotischen Druck entgegen, sodass keine osmotische Wasserbewegung stattfindet.

MERKE

Isoosmolal = Lösungen haben die gleiche osmotische Konzentration, **isoton** = Lösungen erzeugen den gleichen osmotischen Druck an einer semipermeablen Membran.

Harnstofflösungen Im Gegensatz dazu ist selbst eine isoosmolale Harnstofflösung nicht isoton, weil der Harnstoff leicht durch die Zellmembran ins Zellinnere eindringt. Er erzeugt daher an der Erythrozytenmembran keinen osmotischen Druck, der dem osmotischen Druck in der Zelle entgegenwirken könn-

te. Daher schwellen und platzen Erythrozyten in reinen Harnstofflösungen unabhängig von der Harnstoffkonzentration.

In den Vasa recta passieren die Erythrozyten das hyperosmolare Nierenmark. Sie verlieren daher Wasser und nehmen vorübergehend Stechapfelform an. Der Effekt ist jedoch milder, als bei der Osmolytkonzentration des Nierenmarks zu erwarten wäre, weil etwa ein Drittel der Osmolyte als Harnstoff vorliegt, der an der Erythrozytenmembran keinen osmotischen Druck erzeugt (s. a. ➤ Kap. 10.5.3.).

6.2.2 Plasmaproteine

Werte

Die Proteinkonzentration im Plasma beträgt normalerweise etwa 60–80 g/l, entsprechend einer Gesamtmenge der Plasmaproteine von etwa 170–230 g (➤ Abb. 6.1).

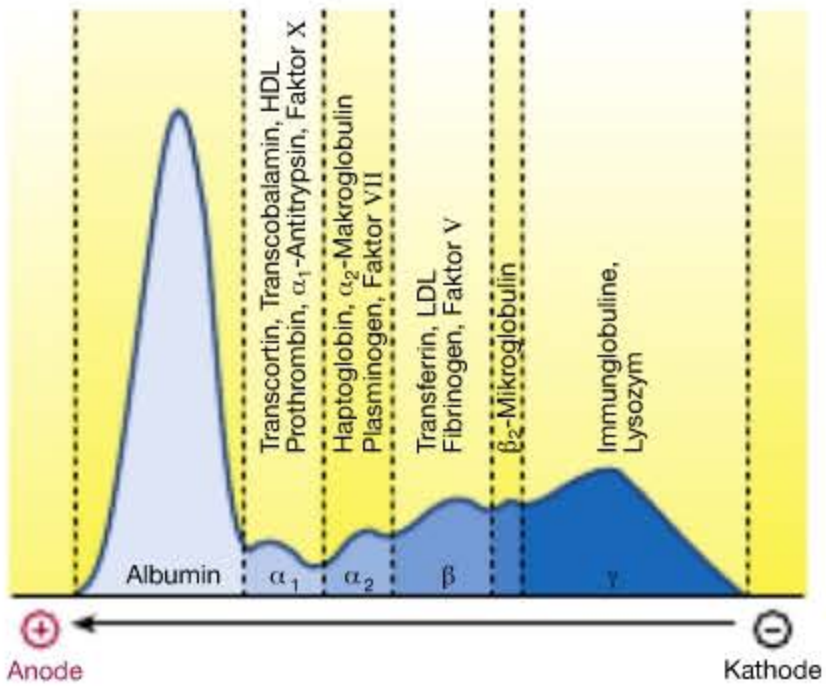


Abb. 6.3 Densitometrische Auswertung einer Plasmaproteinelektrophorese. Für die jeweiligen Fraktionen (Albumin, α- bis γ-Globuline) sind einzelne, besonders wichtige Proteine angegeben. Der kleine Gipfel zwischen β- und γ-Globulinen sind die Prä-β-Globuline.

Synthese

Viele Plasmaproteine, vor allem Albumine, werden in der Leber gebildet, aus den Leberzellen in die Extrazellulärflüssigkeit sezerniert und gelangen von dort durch das lückenhafte (diskontinuierliche) Endothel der Sinusoide in den Plasmaraum. In anderen Organen ist die Permeabilität der Kapillarwände gering, sodass die Proteine weitgehend im Intravasalraum verbleiben. In kleinen Mengen können allerdings auch große Proteine durch die Wand postkapillärer Venolen in das Interstitium gelangen, von wo sie über die Lymphbahnen wieder in das Blutgefäßsystem zurückbefördert werden.

Auftrennung der Proteine

Elektrophorese Plasmaproteine unterscheiden sich in Anzahl und Art ihrer Ladungen (pH-abhängig) und in ihrer Größe. Daher wandern sie in einem elektrischen Feld unterschiedlich schnell. Zur Auftrennung der Plasmaproteine wird Plasma in einem Puffer (pH 8,5) aufgenommen, auf einen stationären Träger (Papier, Gel) aufgetragen, und die Proteine werden nach Wanderung in einem elektrischen Feld durch Färbung sichtbar gemacht. Dadurch lassen sich 5–6 Proteinfraktionen im Plasma unterscheiden, deren normale Mengenverhältnisse zueinander (➤ Abb. 6.3) sich bei einigen Erkrankungen in charakteristischer Weise verändern.

Immunelektrophorese Um die Differenzierung der Plasmaproteine zu erhöhen, kann man die Elektrophorese mit anderen Techniken, z. B. der Immundiffusion, kombinieren. Zunächst werden die Plasmaproteine durch Elektrophorese aufgetrennt. Danach wird parallel zur Wanderungsstrecke ein kleiner Trog in den Träger geschnitten und mit einem Antiserum befüllt. Die Antikörper aus diesem Antiserum und die Plasmaproteine diffundieren nun aufeinander zu. Wo sie sich treffen, bilden sich im Äquivalenzbereich scharfe Präzipitationslinien in typischen Mustern. Bei Verwendung eines üblichen Antihumanserums lassen sich etwas über 30 Plasmaproteine differenzieren.

Zweidimensionale Gel-Elektrophorese Befindet sich auf einem Träger ein stationärer pH-Gradient, so wandern Proteine in einem elektrischen Feld bis in den pH-Bereich, in dem sie keine Ladung tragen (isoelektrischer Punkt). Dieser Auftrennung der Plasmaproteine durch isoelektrische Fokussierung (erste Dimension) folgt eine zweite Trennung durch Elektrophorese, für die das Molekulargewicht der Proteine entscheidend ist (zweite Dimension). Je nach Breite des pH-Gradienten sowie der Größe der Gele lassen sich hunderte Plasmaproteine unterscheiden.

Das Verfahren der zweidimensionalen Gel-Elektrophorese hat allgemein große Bedeutung für die Untersuchung von Gesamtproteingehalten („Proteom"). Diese sind für den Funktionszustand von Zellen und Geweben letztlich entscheidend und können in ihren Mengenverhältnissen erheblich von den jeweiligen mRNA-Konzentrationen („Transscriptom") abweichen.

Plasmaglobuline Nach ihrer Laufgeschwindigkeit in der Gel-Elektrophorese werden neben den Albuminen die α_1-, α_2-, β- und γ-Fraktionen der Globuline unterschieden. Zu den α_1-Globulinen zählen zahlreiche Glykoproteine, Proteoglykane und Vehikelglobuline (Transcobalamin, Transcortin), zu den α_2-Globulinen das Haptoglobin und das Antithrombin (➤ Tab. 6.2).

Die Gruppe der β-Globuline umfasst neben dem Transferrin vor allem für den Transport der Fette wesentliche Riesenmoleküle der Lipoproteingruppe. Je nach ihrer Dichte unterscheidet man VLDL (Very-Low-Density-Lipoprotein, mit sehr niedrigem Protein- und hohem Lipidanteil) in der Prä-β-Fraktion, LDL (Low-Density-Lipoprotein, mit niedrigem Proteinanteil) in der β-Fraktion und HDL (High-Density-Lipoprotein, mit hohem Proteinanteil), das zur α_1-Fraktion gehört. Die Lipo-

Tab. 6.2 Proteinfraktionen im Blutplasma mit wesentlichen Proteinen.

Proteinfraktion (elektrophoretisch)	Anteil im Serum [%]	Proteine (u. a.) (immunelektrophoretisch)	Konzenration [g/l]	Molekülmasse [Dalton]	Funktion
Albumin	60	Präalbumin	0,25	60 000	Bindung von Thyroxin, Retinol
		Albumin	40	67 000	kolloidosmotischer Druck, Bindung und Transport kleiner Moleküle, Reserve-Eiweiß
α_1-Globuline	4	saures α_1-Glykoprotein	1	44 000	Akute-Phase-Protein, Progesteronbindung
		α_1-Lipoproteine (HDL)	> 0,35	ca. 200 000	Lipidtransport
		Transcortin		54 000	Hormontransport (Cortisol)
		α_1-Antitrypsin	0,9–2	45 000	Proteasehemmer, Akute-Phase-Protein
α_2-Globuline	8	Coeruloplasmin	0,3	160 000	Kupferbindung, Oxidase
		α_2-Haptoglobin	1	100 000	Bindung von freiem Hämoglobin
		α_2-Makroglobulin	1–3	725 000	Proteinasehemmung (Plasmin, Thrombin)
		α_2-Antithrombin	0,17–0,3	65 000	Gerinnungshemmung
		Fetuine	0,5–1	62 000	Hemmstoff der Kalzifizierung
β-Globuline	12	Transferrin	3	80 000	Eisenbindung und -transport
		β-Lipoproteine (LDL)	< 1,55	ca. 2 500 000	Lipidtransport
		Fibrinogen (nicht im Serum enthalten)	3	340 000	Blutgerinnung
γ-Globuline	16	IgG	11	150 000	Antikörper; spätere Reaktion
		IgA	2,5	160 000 (Monomer)	Antikörper; als Dimer von Schleimhäuten sezerniert
		IgM	1,2	970 000	Antikörper; frühe Reaktion
		IgD	0,03	170 000	Antikörper; B-Lymphozyten-Differenzierung
		IgE	0,0003	190 000	Antikörper; Allergie, Parasiten

proteine transportieren nicht nur fettlösliche Vitamine, sondern auch Cholesterin und Phospholipide.

Die γ-Globuline sind überwiegend Immunglobuline (Ig), die als Antikörper eine wesentliche Rolle bei Abwehrvorgängen (➤ Kap. 7.3, ➤ Abb. 7.6) spielen. Zwar wandern nicht alle Immunglobuline in der γ-Fraktion, doch ist diese vereinfachende Zuordnung für den größten Teil der IgG- und IgM-Antikörper richtig.

Klinik Atherogenese

Die Plasmakonzentration der Lipoproteine ist im Zusammenhang mit der Arteriosklerose von Bedeutung: Bei hoher LDL- und niedriger HDL-Konzentration kommt es zunächst zur Fetteinlagerung (Atheromatose) und anschließend zur arteriosklerotischen Veränderung der Arterienwand (Plaquebildung). Diese kann z. B. in den Koronararterien oder den Karotiden eine erhebliche Verengung des Lumens (Stenose) zur Folge haben. Dadurch erhöht sich der Widerstand des Gefäßes, und das perfundierte Gewebe wird mit weniger Sauerstoff versorgt. Besonders gefährlich ist das Einreißen der luminalen Deckschichten von arteriosklerotischen Plaques. Dies führt meist zu einer zusätzlichen lokalen Blutgerinnung und Thrombenbildung. Ein plötzlicher Gefäßverschluss und damit eine kritische Mangelversorgung des Gewebes mit Zelltod durch Nekrose (Herz- oder Hirninfarkt) kann die Folge sein.

Funktionen

Den Plasmaproteinen kommen unterschiedliche physiologische Aufgaben zu:

- **Transportfunktion:** Vor allem die Albumine und spezialisierte Globuline dienen als Transportvehikel für niedrigmolekulare Bestandteile des Plasmas, Hormone, Nährstoffe (z. B. Lipide), Stoffwechselprodukte, Vitamine, Elektrolyte, aber auch Medikamente und Giftstoffe. Diese Substanzen wären sonst entweder nicht wasserlöslich (Fette, Lipidhormone, Schwermetalle) oder ganz anders im Körper verteilt. Ionen (z. B. Ca^{2+}) würden ohne Anwesenheit bestimmter Proteine (z. B. Fetuin) Salze bilden und ausfallen.
- **Blutgerinnung:** Als Bestandteile des Gerinnungs- oder Fibrinolysesystems schützen bestimmte Plasmaproteine vor Blutverlusten oder Blutgefäßverschlüssen durch Blutgerinnsel.

- **Pufferfunktion:** Eine für den Säure-Basen-Haushalt wichtige Eigenschaft der Plasmaproteine ist ihre Fähigkeit, H^+-Ionen je nach dem aktuellen pH-Wert des Plasmas aufzunehmen bzw. abzudissoziieren und damit zur Pufferung des Blutes beizutragen (➢ Kap. 11). Dabei verändert sich die Zahl der positiven bzw. negativen Ladungen der Proteinmoleküle und beeinflusst deren Kapazität, freie An- bzw. Kationen zu binden.
- **Abwehrfunktion:** Immunglobuline, Komplementfaktoren, Lysozym, antivirale Interferone und Akute-Phase-Proteine bilden den löslichen (humoralen) Teil der Abwehr von Fremdkörpern wie z. B. Bakterien.

MERKE

Unter den verschiedenen Proteinfraktionen machen **Albumine** mit etwa 60% den größten Anteil aller Plasmaproteine aus. Die Fraktionen der **Globuline** (α_1 4%, α_2 8%, β 12% und γ 16%) enthalten spezialisierte Proteine für Transport, Blutgerinnung, Fibrinolyse und Abwehr. Alle Plasmaproteine tragen zur Pufferung des Blutes bei.

6.3 Blutzellen

Zur Orientierung

Die Ahnenreihe der Blutzellen beginnt im Knochenmark mit den Stammzellen. Aus ihnen differenzieren sich die zahlreichen Zellgenerationen der Erythropoese, Leukopoese und Thrombopoese. Hauptfunktion reifer Erythrozyten ist der Atemgastransport, reifer Leukozyten die Abwehr und reifer Thrombozyten die Blutstillung. Die Hämatopoese steht unter dem Einfluss von Wachstumsfaktoren, von denen einige als Hormone fern von ihrem Wirkort, einige als lokale Mediatoren von benachbarten Zellsystemen gebildet werden. Obwohl fortwährend neue Zellen gebildet werden und andere sterben, ist die Zusammensetzung des peripheren Blutes beim gesunden Menschen im Allgemeinen ziemlich konstant. Ein stabiler Funktionspool von Blutzellen setzt eine Kontrolle nicht nur von Wachstum und Differenzierung, sondern auch des physiologischen Zelltodes (Apoptose) voraus. Änderungen des sog. Blutbildes, d. h. der Konzentration verschiedener Blutzellen im peripheren Blut, sind entweder auf veränderte Anforderungen (z. B. Infektabwehr, Höhenaufenthalt) oder auf Krankheiten zurückzuführen. Dies wird in der Diagnostik ausgenutzt.

6.3.1 Zellarten

Erythrozyten

Erythrozyten erfüllen durch ihr Hämoglobin wichtige Aufgaben beim O_2- und CO_2-Transport. Ihre Konzentration und mechanischen Eigenschaften bestimmen das ungewöhnliche Fließverhalten des Blutes. Die kernlosen, in Ruhe bikonkaven Zellen erweisen sich insbesondere in Kapillaren als extrem verformbar (➢ Abb. 6.2a). Fehlen bestimmte Bausteine, so werden keine funktionsfähigen Erythrozyten gebildet, und es entstehen Anämien.

Werte

Über 95% aller Zellen im peripheren Blut sind Erythrozyten. Das sog. rote oder auch kleine Blutbild (➢ Tab. 6.3) stellt eine quantitative Auflistung der wesentlichen Eigenschaften von Erythrozyten dar und dient als Grundlage der Diagnostik von Anämien und Polyglobulien.

Messverfahren

Im „klassischen" Blutlabor wird der Hämatokrit mittels Glaskapillare und Hämatokritzentrifuge bestimmt, und die Hämoglobinkonzentration wird nach Umwandlung des Hämoglobins in Cyanhämiglobin photometrisch gemessen. Beide Messverfahren sind sehr genau und gelten als Referenzverfahren. Die mittels Zählkammer bestimmte Erythrozytenkonzentration (Erythrozytenzahl) ist dagegen recht ungenau. Im „modernen" Labor werden sog. Hämatologiesysteme eingesetzt. Darin werden die Blutzellen in einer geeigneten Pufferlösung so stark verdünnt, dass sie, einer Strömung folgend, einzeln eine kleine Kapillaröffnung (an welcher der elektrische Widerstand gemessen wird) und/oder eine optische Messanordnung (an welcher Streuung und Absorption des Lichtes gemessen werden) passieren. Die gewonnenen Daten geben die Partikel-(Zell-) Zahl und die Partikelgröße und -granularität wieder. Bei Verwendung isosbestischer Wellenlängen, bei denen die Absorption des Lichts unabhängig von der Oxygenierung des Hämoglo-

Tab. 6.3 Rotes Blutbild. Die angegebenen Bereiche entsprechen ca. ± 1 Standardabweichung vom Mittelwert, d. h. etwa 68% der zu erwartenden Messwerte.

Parameter	Messwerte
Erythrozytenzahl	
Männer	4,9–5,6 × 10^6/µl (= 10^{12}/l)
Frauen	4,4–5,1 × 10^6/µl (= 10^{12}/l)
	Retikulozyten 0,5–2%
Hämoglobin (Hb)	
Männer	150–170 g/l entspr. 9,3–10,5 mmol/l
Frauen	120–140 g/l entspr. 7,5–8,7 mmol/l
Hämatokrit (Hk)	
Neugeborene	0,47–0,63
Männer	0,44–0,50
Frauen	0,37–0,43
MCV (mittleres korpuskuläres Volumen) = Hk/Erythrozytenzahl	
	80–96 fl
MCH (mittleres korpuskuläres Hämoglobin) = Färbekoeffizient = Hb/Erythrozytenzahl	
	1,7–2,1 fmol (Hb-Monomer)
	28–34 pg (ältere Einheit)

bins ist, kann darüber hinaus auch die Hämoglobinkonzentration photometrisch gemessen werden. Der Vorteil liegt darin, dass sich die gewonnenen Daten auf einzelne Zellen beziehen. So lässt sich das Volumen jedes gemessenen Erythrozyten auf der Ordinate gegen seinen Hämoglobingehalt auf der Abszisse darstellen (Erythrogramm, ➤ Abb. 6.4a). Dabei werden bereits einzelne, mikrozytäre und hypochrome Erythrozyten erkannt, die sonst in der Mittelwertbildung von MCV und MCH unentdeckt blieben. Der Hämatokrit dagegen wird weniger genau ermittelt als mit den klassischen Verfahren. Neben dem jeweiligen Wert sollte man also auch wissen, wie dieser gemessen wurde.

Größe, Form, Verformbarkeit

Größe Im reifen Zustand haben Erythrozyten einen Durchmesser von 7–8 µm. Ihre Dicke liegt bei etwa 2 µm, das mittlere Zellvolumen (MCV) bei etwa 90 μm^3. Die Abmessungen variieren innerhalb der Zellpopulation einer Blutprobe erheblich. Die typische glockenförmige Verteilungskurve der Erythrozytendurchmesser wird als Price-Jones-Kurve, die Verteilungskurve des Erythrozytenvolumens als „red cell distribution width" (RDW) bezeichnet. Beide Verteilungskurven sind bei bestimmten Anämien in typischer Weise verändert und eventuell aussagekräftiger als das MCV, welches ja nur ein Mittelwert ist. Solche Abbweichungen sind auch im Erythrogramm zu erkennen (➤ Abb. 6.4a).

Form Die bikonkave Erythrozytenform (Diskozyten, ➤ Abb. 6.4b) stellt sich nach der Ausstoßung des Zellkerns bei der Zellreifung ein. Sie ist Ausdruck des Oberflächenüberschusses des Erythrozyten im Vergleich zur Kugelform. Dieser Oberflächenüberschuss ist Voraussetzung für die Deformierbarkeit der reifen Erythrozyten.

Verformbarkeit Im Gefäßsystem kommt die bikonkave Erythrozytenform praktisch nicht vor. Die Zellen werden vielmehr in vielfältiger Weise verformt (➤ Abb. 6.2a). Die Formänderungen werden durch die relativ geringe Biegesteifigkeit der Membran und des submembranären Zytoskeletts erleichtert.

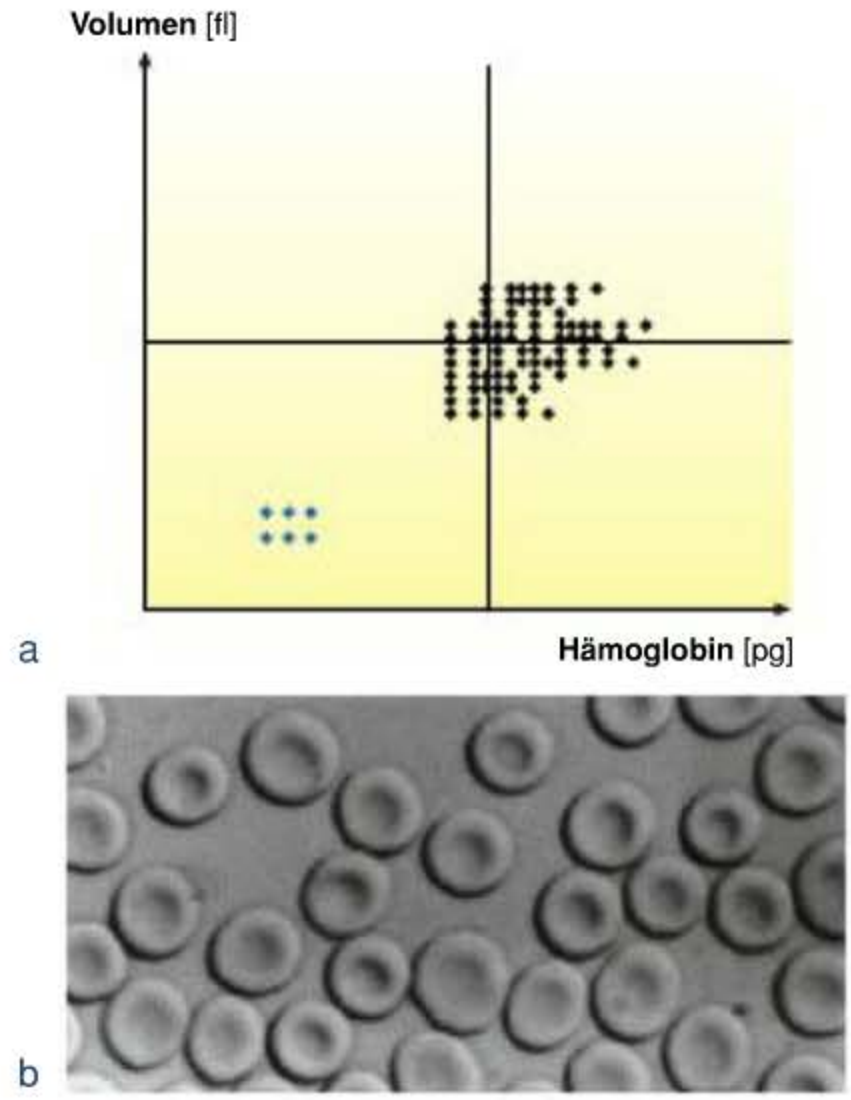


Abb. 6.4 Erythrozytengröße und -form.
a Erythrogramm (schematisiert). Volumen und Hämoglobingehalt einzelner Erythrozyten sind als Streudiagramm dargestellt. Erythrozyten, die normozytär und normochrom sind, liegen in der Mitte des Diagramms. Einzelne mikrozytär-hypochrome Erythrozyten liegen unten links. Bei Betrachtung von MCV und MCH würden sie nicht auffallen, wohl aber im Erythrogramm. Im Normalfall soll ihr Anteil unter 2,5% liegen.
b Bikonkave Form der Erythrozyten. Deutlich ist die etwas unterschiedliche Größe einzelner Erythrozyten zu erkennen.

Klinik Veränderung der Verformbarkeit
Veränderungen der Zellbestandteile oder des lokalen Milieus (z. B. bei Azidose, hämolytischen Anämien, Diabetes mellitus) können zu deutlicher Versteifung der Erythrozyten führen. Die Verformbarkeit der Zelle wird ferner von der Viskosität der intrazellulären Flüssigkeit bestimmt, die bei Vorliegen pathologischer Hämoglobine (z. B. bei Sichelzellenanämie) erhöht sein kann. Hämolytische Anämien sind u.U. die Folge.

Bedeutung des Zytoskeletts Von großer Bedeutung für die mechanischen Eigenschaften von Erythrozyten ist ihr Zytoskelett, das eng mit der Zellmembran verbunden ist. In die Erythrozytenmembran sind Proteine eingelagert, die dem transmembranären Transport, u. a. von Glucose und Wasser, sowie dem Austausch, besonders von Cl^- gegen HCO_3^-, dienen. Am Cl^-/HCO_3^--Austauscher („anion exchanger 1", AE1 oder Bande-3-Protein) wiederum sind über Ankyrin die langgestreckten Spektrinmoleküle verankert, die ihrerseits über Bande-4.1-Protein, Aktin und weitere Verbindungsproteine miteinander vernetzt sind. So entsteht ein hexagonales Zytoskelett direkt unter der Plasmamembran der Erythrozyten. Die dritte Funktion des AE1 besteht darin, überalterte Erythrozyten für Makrophagen und das Komplementsystem zu markieren (s. u., Sequestration).

Klinik Kugelzellenanämie und Elliptozytose
Defekte einzelner Komponenten des membranassoziierten Zytoskeletts können die Verformbarkeit oder mechanische Stabilität von Erythrozyten beeinträchtigen und hämolytische Anämien verursachen. So geht die sog. **Kugelzellenanämie** (hereditäre Sphärozytose) auf einen Defekt im Spektrin- oder Ankyrinmolekül zurück. Die entstehenden kugelförmigen Erythrozyten werden schon nach einer mittleren Lebensdauer von 10 Tagen in der Milz aus dem fließenden Blut selektiert und abgebaut. Beim Defekt des Bande-4.1-Proteins kommt es dagegen zu einer **Elliptozytose.**

Formveränderungen

Die Ruheform der Erythrozyten ändert sich auch bei osmotisch bedingtem Einstrom oder Verlust von Wasser (➤ Abb. 6.5):

- Nimmt die extrazelluläre Osmolalität ab, schwellen die Erythrozyten zunächst zur Kugelform (**Sphärozyten,** ➤ Abb. 6.5d) und beginnen dann, unter etwa 180 mosm/l, zu platzen (osmotische Hämolyse, die unter etwa 100 mosm/l praktisch vollständig ist). Die osmotische Resistenz der Zellen ist unterschiedlich, sie kann außerdem bei bestimmten Krankheiten wie der Kugelzellenanämie vermindert sein.
- Schrumpfen die Erythrozyten in einer hyperosmolalen Lösung, kommt es zu Volumenverlust und Bildung sog. Stechapfelformen (**Echinozyten,** ➤ Abb. 6.5b). ATP-Verarmung, Erhöhung der intrazellulären Ca^{2+}-Konzentration und die Einwirkung bestimmter Substanzen (z. B. Medikamente) bewirken ebenfalls eine Echinozytenbildung. Die Ursachen dieser Effekte sind nicht in allen Fällen geklärt. Sie hängen mit der Struktur des submembranären Zytoskeletts und seiner Verankerung in der Lipidmembran zusammen.

Formveränderte Erythrozyten sind meist formstabil, d. h., sie können sich den Strömungsbedingungen im Gefäßsystem weniger gut anpassen und erzeugen daher insbesondere in engen Kapillaren einen erhöhten Strömungswiderstand.

Lebensdauer

Die mittlere Lebensdauer der Erythrozyten im peripheren Blut beträgt etwa 110–120 Tage. Sie wird durch eine Reihe von Faktoren bestimmt, die nicht völlig geklärt sind. Ein Aktivitätsschwund bestimmter Enzyme (Hexokinasen, Phosphofructokinase) führt mit zunehmendem Zellalter zu einer Einschränkung der glykolytischen Energiegewinnung. Damit ist sowohl weniger NADPH aus dem Pentosephosphatweg als auch weniger ATP verfügbar. NADPH wird für die Reduktion von Glutathion benötigt, ATP für seine Synthese. Glutathion seinerseits wird zum Oxidationsschutz von Disulfidbrücken in vielen Proteinen benötigt, die sonst ihre Funktion einbüßen. Die Tätigkeit der Membranpumpen vermindert sich, intrazelluläres K^+ geht verloren und Na^+ und Ca^{2+} dringen in die Zellen ein. Membranmaterial geht ebenfalls verloren, die intrazelluläre Hämoglobinkonzentration steigt infolge von Wasserverlust, und die Deformierbarkeit der Zellen nimmt ab.

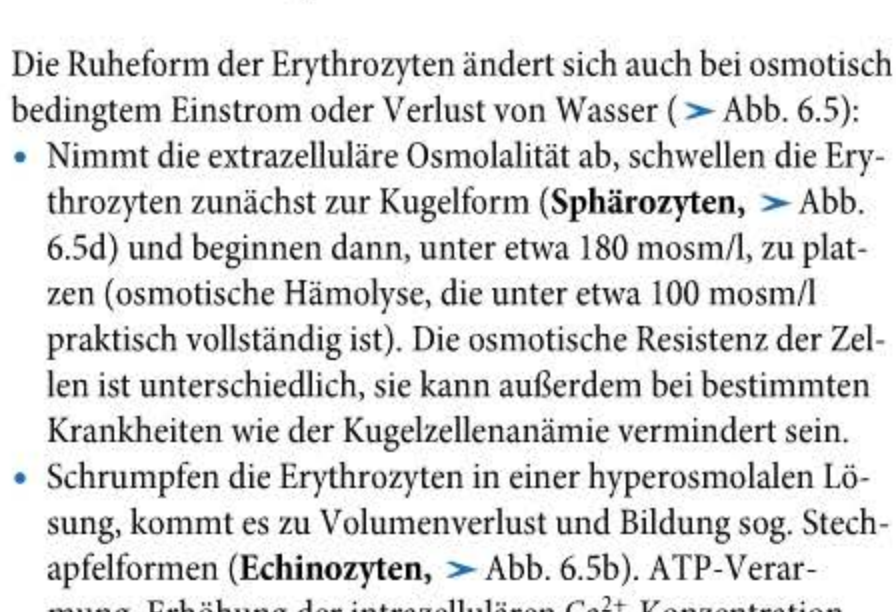


Abb. 6.5 Erythrozytenformen.
a Normale bikonkave Form der Erythrozyten. Außerdem sind 2 Thrombozyten an ihrer kleineren, unregelmäßigen Form zu erkennen.
b Stechapfelform der Erythrozyten (Echinozyten), wie sie in hyperosmolarem Milieu entsteht.
c Aggregation von Erythrozyten mit Geldrollenbildung (Rouleaux).
d Kugelform von Erythrozyten (Sphärozyten) und Bildung von Ghosts. In hypoosmolarem Milieu strömt Wasser in die Zellen ein (Kugelform), diese schwellen an und platzen, Hämoglobin tritt ins Plasma aus. Die Reste der Erythrozyten, deren Membran sich wieder verschließen kann, bleiben zurück (Ghosts).

Sequestration

Überalterte Erythrozyten werden im Monozyten-Phagozyten-System (MPS), vor allem in der Milz und im Knochenmark, abgebaut. Weil die Erythrozyten die engen Schlitze der Milzsinus nicht mehr so gut passieren können, werden sie herausgefiltert (Sequestration ist die Ablösung bzw. Abgrenzung toten Gewebes vom lebenden). Für das Abwehrsystem werden überalterte Erythrozyten u. a. deshalb erkennbar, weil die Oxidation ihrer Proteine zur Verhärtung ihrer Membran und zur Cluster-Bildung von Bande-3-Protein (AE1) in der Membran führt. Autoantikörper binden vermehrt an Bande-3-Protein-Cluster und aktivieren das Komplementsystem. Antikörper zusammen mit aktiviertem Komplement induzieren sodann die Phagozytose durch die Makrophagen des MPS. Darüber hinaus exprimieren Makrophagen der Milz den Scavenger-Rezeptor „MARCO" (➤ Kap. 7.1.2), welcher besonders geeignet sein könnte, überalterte Erythrozyten zu binden. Normalerweise findet diese Hämolyse zu 90% durch das MPS und zu 10% intravasal statt. Sobald die alten Erythrozyten phagozytiert und abgebaut wurden, werden die dabei gewonnenen Bausteine wieder der Erythropoese zugeführt. So steht das beim Abbau von Erythrozyten gewonnene Eisen für die Neusynthese von Hämoglobin im Knochenmark wieder zur Verfügung.

Klinik Hämolyse

Ein pathologisch vorzeitiger Erythrozytenverlust kann durch Hämolyse zustande kommen. Hierbei tritt Hämoglobin in das Plasma über, weil die Zellmembran vermehrt durchlässig oder gar aufgerissen ist. Hämolyse entsteht durch Substanzen, die die Bestandteile der Zellmembran angreifen, z. B. oberflächenaktive Substanzen (Seifen), Gifte oder lysierende Antikörper. Sie ist aber auch durch einen übermäßigen osmotischen Wassereinstrom möglich. Intravasale Hämolyse ist daher eine mögliche Folge einer versehentlichen Infusion hypoosmolaler Flüssigkeiten. Nach osmotischer Hämolyse bleibt von den Erythrozyten nur die Zellmembran übrig, die sich wieder nahtlos verschließen kann („Schatten", Ghost, ➤ Abb. 6.5d). Auch mechanische Einflüsse können Ursache von Hämolyse sein (z. B. künstliche Herzklappen).

Ausgetretenes Hämoglobin wird zum Teil von Haptoglobin, einem Plasmaprotein der α_2-Globulin-Fraktion, gebunden. Bei plötzlicher Freisetzung größerer Mengen bleibt das Hämoglobin meist nicht als Tetramer erhalten, sondern zerfällt in Di- oder Monomere. Diese können die Filtrationsbarriere der Nierenglomeruli passieren, Tubuli verlegen und so gravierende Nierenschäden verursachen.

Leukozyten

Leukozytenarten und Laborwerte

Morphologische Unterscheidung Die Konzentration aller Leukozyten im Blut beträgt beim Gesunden etwa 4 500–10 000 Zellen pro Mikroliter (4,5–10·× 10^3/µl). Zu den Leukozyten gehören morphologisch und funktionell sehr unterschiedliche Zellarten, die alle wesentliche Funktionen im Rahmen der Abwehr besitzen (➤ Kap. 7). Die verschiedenen Leukozytenspezies werden aufgrund einfacher morphologischer Kriterien (Zellgröße, Kernform und -größe, Vorhandensein und Anfärbbarkeit von Granula im Zytoplasma) unterschieden (➤ Tab. 6.4).

MERKE

Leukozyten können in Granulozyten, Lymphozyten und Monozyten unterschieden werden, die ihrerseits weiter differenziert werden.

Unterscheidung nach dem CD-System Eine weitere Unterscheidungsmöglichkeit, die über einfache morphologische Kriterien hinausgeht, stützt sich auf den Nachweis von Differenzierungsantigenen. Dabei handelt es sich um „Marker"-Moleküle auf der Zelloberfläche, die in der modernen Laboratoriumsmedizin routinemäßig mit Antikörpern in der Durchflusszytometrie nachgewiesen werden können. Sie werden nach dem **CD-System** („Cluster of Differentiation") von CD1 bis inzwischen über CD300 nummeriert. So besitzen z. B. alle Leukozyten das Markermolekül CD45 und die für die Adhäsion wichtigen Moleküle CD11 und CD18. Alle T-Lymphozyten tragen das membranständige Oberflächenmolekül CD3. Die physiologische Funktion dieser Moleküle ist vielfältig: Sie dienen als Rezeptoren für Botenstoffe, als Erkennungs- oder Adhäsionsmoleküle oder als Übermittler für Signale, die über die Zellmembran ins Zellinnere gelangen. Neben seinem wissenschaftlichen Nutzen dient das CD-System zur therapeutisch wichtigen Subklassifikation von Leukämien, myeloproliferativen Syndromen und Lymphomen (➤ Tab. 6.5).

Leukozytenfunktion

Alle Leukozyten erfüllen ihre Funktionen im Rahmen von Vorgängen, durch die in den Körper eingedrungenes Material (z. B. harmlose, mit der Atemluft aufgenommene Partikel, aber auch Bakterien und Viren sowie bei Transplantationen oder Transfusionen übertragenes körperfremdes Gewebe) entfernt wird (Abwehrfunktion). Aber auch verändertes, körpereigenes Material (z. B. abgestorbene oder entartete Zellen) wird von Leukozyten identifiziert, in seine Bestandteile zerlegt und entsorgt (Entsorgungsfunktion). Diese Aufgaben erfüllen sie im Wesentlichen außerhalb der Blutbahn. Die Leukozyten müssen daher aktiv aus dem Blut in den Extravasalraum einwandern (Emigration).

Neutrophile Granulozyten Wenn eingedrungene Fremdkörper oder Fremdsubstanzen Zellen des Gewebes schädigen,

Tab. 6.4 Leukozytendifferenzierung und -häufigkeit.

Zelltyp	Häufigkeit [%]	Anzahl pro µl	
		Normalbereich	Median
alle Leukozyten			
	100	4500–10000	7500
Granulozyten			
Neutrophile	50–65	1800–7500	4000
• Stabkernige	5–10	100–1500	500
• Segmentkernige	45–60	1000–6000	4000
Eosinophile	2–4	0–700	150
Basophile	0–1	100–1000	400
Monozyten			
	2–6	100–1000	400
Lymphozyten			
T-Lymphozyten ($CD3^+$)	20–35	850–2500	1700
• Helferzellen ($CD4^+$)	15–30	550–1600	1200
• zytotoxische Zellen ($CD8^+$)	5–15	250–850	500
B-Lymphozyten	2–5	150–400	250
Natürliche-Killer-Zellen (NK-Zellen)	3–10	200–800	500

Tab. 6.5 Oberflächenantigene von Leukozyten (Auswahl); ALL/CLL = akute/chronisch lymphatische Leukämie.

Antigen	Zelle	Funktion
CD1	kortikale Thymozyten, antigenpräsentierende Zellen, andere	• MHC-I-ähnliches Molekül • Präsentation lipider Antigene
CD2	T-Zellen, Thymozyten, NK-Zellen, B-Zellen	• Zell-Zell-Adhäsion durch Bindung an LFA-3 (CD58) • T-Zell-Aktivierung durch Signaltransduktion über die Tyrosinkinase Lck • T-Zell-Marker bei der Subtypisierung der CLL
CD3	T-Zellen, Thymozyten	• Bestandteil des T-Zell-Rezeptor-Komplexes • Signaltransduktion • T-Zell-Aktivierung • T-Zell-Marker bei der Subtypisierung der CLL
CD4	T-Helferzellen, Monozyten, Makrophagen, Thymozyten	• Korezeptor für MHC-II, dadurch an der Antigenerkennung durch TCR beteiligt • Signaltransduktion durch intrazelluläre Bindung an die Tyrosinkinase Lck • T-Zell-Marker bei der Subtypisierung der CLL
CD8	zytotoxische T-Zellen, einige Thymozyten, regulatorische T-Zellen in der Peripherie	• Korezeptor für MHC-I, dadurch an der Antigenerkennung durch TCR beteiligt • Signaltransduktion durch intrazelluläre Bindung an die Tyrosinkinase Lck • T-Zell-Marker bei der Subtypisierung der CLL
CD10	B- und T-Vorläuferzellen, Stromazellen des Knochenmarks	• Metalloproteinase • Marker für ALL vom Prä-B-Zell-Typ
CD11a	alle Leukozyten	• Adhäsionsmolekül als Heterodimer mit CD18 (Leukozyten-Integrin) • bindet ICAM-1 (CD54), ICAM-2 (CD102, Adhäsion an Endothel) und ICAM-3 (CD50)
CD11b	myeloide Zellen und NK-Zellen	• Adhäsionsmolekül als Heterodimer mit CD18 • bindet ICAM-1 und ICAM-2 (Adhäsion an Endothel), C3bi (Phagozytose), Fibrinogen, weitere Matrixproteine, Faktor X • Marker für myeloische und monozytäre Zellen
CD11c	myeloide Zellen	• Adhäsionsmolekül als Heterodimer mit CD18 • bindet C3bi, Fibrinogen, Fibronectin
CD11d	Leukozyten	• Adhäsionsmolekül als Heterodimer mit CD18 • bindet an ICAM-3 (CD50)
CD14	Monozyten, Makrophagen, PMN (gering), B-Zellen	• Bindung an bakterielle Lipopolysaccharide (LPS), die an LBP gebunden sind; nach Assoziation mit TLR4 (CD284) kommt es zur Aktivierung von Phagozyten, Induktion der Phagozytose gramnegativer Bakterien sowie polyklonalen Aktivierung von B-Zellen • Marker für monozytäre Zellen
CD15s	Leukozyten, Endothelzellen	• Sialyl-Lewis-X • Ligand für CD62E und -P
CD16	Neutrophile, Makrophagen, NK-Zellen	• niederaffiner Fc-Rezeptor für IgG-Komplexe (FcγRIII) • vermittelt Phagozytose und antikörperabhängige Zytotoxizität
CD18	alle Leukozyten	bildet zusammen mit CD11 heterodimere β_2-Integrine der Leukozyten (s. CD11)
CD19	B-Zellen	• bildet zusammen mit CD21 und CD81 den B-Zell-Korezeptorkomplex, der an der Aktivierung von B-Zellen durch den BCR beteiligt ist (Signaltransduktion) und die Antigenaufnahme durch B-Zellen günstig beeinflusst • B-Zell-Marker bei der Subtypisierung der CLL
CD22	B-Zellen	• Kostimulation der B-Zellen • B-Zell-Marker bei der Subtypisierung der CLL
CD23	reife B-Zellen, aktivierte Makrophagen, Eosinophile, follikulär dendritische Zellen, Thrombozyten	• niederaffiner Fc-Rezeptor für IgE (FcεRII). • B-Zell-Marker bei der Subtypisierung der CLL
CD25	aktivierte T-Zellen, regulatorische T-Zellen, B-Zellen, Monozyten	α-Kette des IL-2-Rezeptors
CD26	aktivierte T- und B-Zellen, Makrophagen	• Dipeptidylpeptidase IV • spielt als Exopeptidase eine Rolle bei der Aktivierung von Lymphozyten
CD28	T-Zell-Subpopulationen, aktivierte B-Zellen	• Rezeptor für B7.1 (CD80) und B7.2 (CD86) • erzeugt kostimulatorische Signale bei der T-Zell-Aktivierung • s. a. CD40

Tab. 6.5 Oberflächenantigene von Leukozyten (Auswahl). *(Forts.)*

Antigen	Zelle	Funktion
CD31	Thrombozyten, Endothelzellen, Granulozyten, T-Zell-Subpopulationen	• Adhäsionsmolekül, vermittelt Endothel-Endothel-, Thrombozyten-Endothel- und Leukozyten-Endothel-Interaktionen • wichtig für die Transmigration von Leukozyten • spielt eine Rolle bei der Angiogenese • Syn.: PECAM-1 („platelet endothelial cell adhesion molecule-1")
CD32	Neutrophile, Monozyten/Makrophagen, B-Zellen, Eosinophile	• niederaffiner Fc-Rezeptor für IgG-Komplexe (FcγRII) • vermittelt Phagozytose
CD34	hämatopoetische Vorläuferzellen, Endothelzellen der Kapillaren und hochendothelialen Venolen	• bei geeigneter Glykosylierung Adhäsionsmolekül für CD62L (L-Selektin) • wird vielfach als Stammzellmarker verwendet
CD35	Erythrozyten, B-Zellen, Monozyten, Neutrophile, Eosinophile, follikuläre dendritische Zellen	• Komplement-Rezeptor-1 (CR1) • bindet die Fragmente C3b und C4b der entsprechenden Komplementfaktoren • vermittelt Phagozytose
CD36	Thrombozyten, Phagozyten, Endothelzellen	• Rezeptor für oxLDL (einer von vielen Scavenger-Rezeptoren) und Thrombospondin-1 • vermittelt Thrombozytenadhäsion (auch bei hoher Strömungsgeschwindigkeit) und Phagozytose apoptotischer Zellen • kann Apoptose induzieren • wird auf Endothel durch Blutströmung oder VEGF supprimiert • Syn.: GPIV oder GPIIIb
CD40	B-Zellen, Makrophagen, dendritische Zellen, Endothelzellen	• vermittelt durch Bindung des CD40-Liganden (CD154) starkes kostimulatorisches Signal für B-Zellen mit Anregung von Wachstum, Differenzierung und Hauptklassenwechsel (Isotypenwechsel) der produzierten Antikörper • Zytokinproduktion durch Makrophagen und dendritische Zellen • Aufregulation von B7.1 (CD80) und B7.2 (CD86) auf dendritischen Zellen • Aufregulation von Adhäsionsmolekülen wie ICAM-1 (CD54), E-Selektin (CD62E) und VCAM-1 (CD106) auf Endothelzellen
CD41	Thrombozyten, Megakaryozyten	• GPIIb • bildet als Heterodimer mit GPIIIa (CD61) ein thrombozytäres Adhäsionsmolekül (Integrin) für Fibrinogen und andere Matrixproteine • CD41 und CD61 sind Marker für megakaryozytäre Zellen
CD44	Leukozyten (besonders aktivierte T-Zellen und T-Gedächtniszellen), Erythrozyten, Endothelzellen, Fibroblasten	• bindet Hyaluronsäure • Adhäsion von T-Zellen an Endothelien und extrazelluläre Matrix • kostimulatorische Funktion bei der T-Zell-Aktivierung • Syn.: Hermes-Antigen
CD45	alle hämatopoetischen Zellen, alle Lymphozyten	• Tyrosinphosphatase, reguliert die Aktivierung von B- und T-Zellen durch Dephosphorylierung der intrazellulären Tyrosinkinasen Lck und Fyn • aktivierungsabhängig lassen sich verschiedene Isoformen (CD45R) nachweisen
CD55	hämatopoetische Zellen und nicht hämatopoetische Zellen, Erythrozyten, Endothelzellen	• beschleunigt auf körpereigenen Zellen den Zerfall der C3/C5-Konvertase des Komplementsystems • Syn.: „decay accelerating factor" (DAF)
CD58	aktivierte Lymphozyten	• Adhäsionsmolekül, bindet CD2 (siehe dort) • Syn.: „leukocyte function associated antigen-3" (LFA-3)
CD62E	Endothelzellen	• E-Selektin, vermittelt Leukozyten-Endothel-Interaktionen, die zum Leukozytenrollen führen • Bindungspartner CD15s und PSGL-1 (CD162)
CD62L	Leukozyten	• L-Selektin, vermittelt das Leukozytenrollen • bisher bekannte Bindungspartner sind (bei geeigneter Glykosylierung) CD34, GlyCAM-1 und CD62E
CD62P	Thrombozyten, Endothelzellen	• P-Selektin, vermittelt Thrombozyten-Endothel-Interaktionen und Leukozytenrollen • Bindungspartner PSGL-1 (CD162) und CD15s
CD64	Monozyten, Makrophagen	• hochaffiner Fc-Rezeptor für IgG (FcγRI) • vermittelt Phagozytose und antikörperabhängige Zytotoxizität
CD95	breites Vorkommen	• induziert Apoptose bei Bindung eines TNFα-ähnlichen Fas-Liganden (CD178) • Syn.: Fas, Apo1
CD115	Monozyten, Makrophagen	Rezeptor für den Monozyten-Kolonie-stimulierenden Faktor (G-CSF-Rezeptor)

Tab. 6.5 Oberflächenantigene von Leukozyten (Auswahl). *(Forts.)*

Antigen	Zelle	Funktion
CD116	Monozyten, neutrophile und eosinophile Granulozyten, Endothelzellen	Rezeptor (α-Kette) für den Granulozyten-Monozyten-Kolonie-stimulierenden Faktor (GM-CSF-Rezeptor)
CD152	aktivierte T-Zellen	• Rezeptor für B7.1 (CD80) und B7.2 (CD86) • negativer Regulator der T-Zell-Aktivierung
CD154	aktivierte $CD4^+$-T-Zellen (T-Helferzellen)	• Ligand für CD40 (siehe dort) • Syn.: CD40L
CD178	aktivierte zytotoxische T-Zellen	• Fas-Ligand • induziert Apoptose der CD95-exprimierenden Zielzelle • s. a. CD95
CD235a	erythroide Zellen	• MN- und Ss-Blutgruppen • Marker für erythroide Zellen bei der Subtypisierung myeloproliferativer Syndrome • Syn.: Glycophorin A

werden bestimmte Substanzen **(Chemotaxine)** freigesetzt, die neutrophile Granulozyten anlocken, die daraufhin ins Gewebe eindringen (➔ Abb. 7.4). Chemotaxine sind z. B. Chemokine, Kinine, aktivierte Faktoren des Komplementsystems, Leukotriene (LTB_4), aber auch Peptide aus Bakterien.

Nachdem die Zellen durch das Endothel in das extravasale Gewebe gewandert sind (Diapedese), betätigen sie sich zusammen mit den Gewebemakrophagen (emigrierte Monozyten) in der frühen Abwehrphase als die quantitativ wichtigsten Fresszellen **(Phagozyten):** Bakterien, Zelltrümmer oder Fremdpartikel werden durch Phagozytose aufgenommen und abgebaut. Hierzu und auch für die Penetration durch Fasergerüst und Matrix des umgebenden Bindegewebes verfügen sie über viele Enzyme, z. B. Proteasen (Elastasen, Kollagenasen), Oxidasen oder Lipasen. Aktivierte polymorphkernige Granulozyten und Gewebemakrophagen bilden außerdem mithilfe einer membranständigen NADPH-Oxidase **freie O_2-Radikale.** Diese werden intrazellulär zum Abbau phagozytierten Materials verwendet bzw. in das extrazelluläre Milieu abgegeben. O_2-Radikale bewirken eine Depolymerisation von Kollagen und Proteoglykanen des Bindegewebes, eine Peroxidation von Lipiden der Zellmembran und eine Denaturierung von Enzymen.

Eosinophile Granulozyten Eosinophile Granulozyten spielen bei allergischen Erkrankungen und bei der Abwehr von Parasiten eine Rolle. Sie können z. B. Würmer perforieren und lähmen. Ihre Emigration wird durch **eosinotaktische Substanzen** stimuliert. Diese können exogen sein, d. h. über Haut und Schleimhäute einwirken. Die Granulozyten finden sich dann bevorzugt unter den epithelialen Oberflächen von Haut, Darm und Lunge. Eine endogene eosinotaktische Substanz ist das Histamin, das von Gewebsmastzellen (reichlich in der Haut) gespeichert und bei einer sensibilisierenden Antigen-Antikörper-Reaktion freigesetzt wird. Auch **C5a,** ein aktivierter Faktor des Komplementsystems, und insbesondere CC-Chemokine wirken eosinotaktisch.

Basophile Granulozyten Basophile Granulozyten können ebenfalls an allergischen Reaktionen beteiligt sein. Sie tragen, wie die Mastzellen des Gewebes, auf ihrer Oberfläche Rezeptoren für IgE-Antikörper, welche gegen das Allergen gebildet werden. Bei Stimulation werden aus ihren Granula Heparin und Histamin freigesetzt. Ferner wird der plättchenaktivierende Faktor (PAF) freigesetzt, der die Ausschüttung gefäßaktiver Amine aus Thrombozyten sowie ihre Aktivierung und Aggregation auslösen kann.

Monozyten Monozyten sind in vielfacher Weise an einer Abwehrreaktion beteiligt. Sie wandeln sich nach Auswanderung ins Gewebe in **Makrophagen** um, beseitigen Zelltrümmer, phagozytieren Fremdkörper und fungieren so als **professionelle Phagozyten.** Durch diesen Begriff unterscheidet man sie von Zellen wie Thrombozyten oder Endothelzellen, die auch phagozytieren können, bei denen die Phagozytose aber nicht im Zentrum ihrer Funktionen steht.

Lymphozyten Lymphozyten sind durch Bildung von **Antikörpern** und durch zytotoxische **Killerfunktion** entscheidend für die spezifischen Abwehrvorgänge (➔ Kap. 7.3). Sie zirkulieren mit dem Blut und besiedeln die sekundären lymphatischen Organe Lymphknoten, Peyer-Plaques des Darms und Milz (lymphoretikuläre Gewebe):

- **T-Lymphozyten,** etwa 80% aller Lymphozyten im peripheren Blut, vermitteln zelluläre Immunreaktionen.
- **B-Lymphozyten,** etwa 12–15% der Blutlymphozyten, wandeln sich nach Aktivierung durch Antigene zu Plasmazellen um und produzieren spezifische Antikörper (humorale Immunreaktion).
- Zu einer dritten Gruppe von Lymphozyten (Null-Zellen) gehören die NK- oder **natürliche Killerzellen,** die an der antikörperabhängigen Zytotoxizität beteiligt sind.

Details zur Leukozytenreifung und -funktion werden in ➔ Kap. 7 besprochen.

MERKE

Neutrophile Granulozyten und Monozyten sind professionelle Phagozyten. **Eosinophile** Granulozyten können durch Antigen-IgE-Komplexe aktiviert werden und dienen der Abwehr von Parasiten. **Basophile** Granulozyten setzen den Entzündungsmediator Histamin frei und sind dadurch wichtige Koordinatoren der Entzündungsreaktion, insbesondere auch bei Allergien. **Lymphozyten** sind Träger der spezifischen Immunreaktion.

Thrombozyten

Form und Größe

Thrombozyten oder Blutplättchen erscheinen, wie die Erythrozyten, eigentlich nicht als vollwertige Zellen, weil sie keinen Kern besitzen. Ihre Form ist die von flachen Scheibchen mit einem Durchmesser von etwa 1–3 µm und einer Dicke von weniger als 1 µm (➤ Abb. 6.5a).

Funktion

Die Funktion der Thrombozyten hängt eng mit der primären und sekundären **Hämostase** (➤ Kap. 6.5) zusammen. Sie erkennen Defekte der Gefäßwand und decken diese durch Verklebung untereinander und mit der veränderten Gefäßoberfläche ab. Die stark kontaktsensiblen Zellen enthalten in ihrem Granulomer eine Fülle von Substanzen, die an der Blutstillung, Blutgerinnung und Wundheilung beteiligt sind. Die Integrität der Barriere zwischen intravasalem und interstitiellem Raum ist daher an das Vorhandensein und die Funktionsfähigkeit der Thrombozyten gebunden.

072 Fall: Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG)

6.3.2 Hämatopoese

Zellbildung

Ort und Ablauf der Zellbildung

Fetus Die Blutzellbildung beginnt in den mesenchymalen Blutinseln des Fetus und des Dottersacks, wo sie im ersten Fetalmonat ihr Maximum erreicht. Kurz nach dem ersten Fetalmonat beginnt die Blutzellbildung insbesondere in der Leber, aber auch in der Milz. In diesen beiden Organen wird die maximale Zellproduktion im 5. Fetalmonat erreicht. Zwischen dem 4. und 5. Fetalmonat wird die Produktion von Blutzellen allmählich von Leber und Milz ins Knochenmark verlagert.

Postnatale Phase Nach der Geburt befinden sich die Vorläufer der roten und weißen Blutzellen normalerweise nur noch im roten Knochenmark. In ihm finden Erythropoese, Leukopoese und Thrombopoese statt. Das blutbildende Knochenmark des Erwachsenen (etwa 1,7 l) enthält ungefähr 10^{12} hämatopoetische Vorläuferzellen (➤ Abb. 6.6). Davon sind etwa 10^6–10^7 Zellen undeterminierte hämatopoetische Stammzellen. Alle Stammzellen exprimieren CD34, das daher als Stammzellmarker dienen kann (➤ Tab. 6.5). Detaillierte Informationen zu Stammzellen sind in ➤ Kap. 17.6 zusammengestellt.

Colony Forming Units (CFU) Diese multipotenten Zellen besitzen die Fähigkeit zur Differenzierung und Proliferation. Sie lassen sich nur funktionell, nicht morphologisch identifizieren. Man bezeichnet sie auch als CFU (Colony Forming Units), da sie bei Einpflanzung in andere Gewebe Kolonien von **determinierten Vorläuferzellen** bilden, den ersten Vertretern der roten bzw. weißen „Ahnenreihe". Wenn aus ihnen Erythrozyten (E), Granulozyten (G), Monozyten (M), Megakaryozyten (M) und Lymphozyten (L) hervorgehen, heißen sie auch **CFU-GEMML** (oder einfach nur GEMML). Die erythropoetisch, granulozytopoetisch, monozytopoetisch bzw. thrombopoetisch determinierten Vorläuferzellen werden entsprechend als **CFU-E, CFU-GM (GM), CFU-M** usw. bezeichnet (➤ Abb. 6.6).

MERKE

Die undeterminierten, multipotenten Stammzellen des Knochenmarks (CFU-GEMML) differenzieren zu erythroiden Vorläuferzellen der Erythrozyten (CFU-E) in der Erythropoese, zu myeloischen bzw. monozytären Vorläuferzellen der Granulozyten und Monozyten (CFU-GM) in der Granulozyto- und Monozytopoese sowie zu lymphatischen Vorläuferzellen (CFU-L), aus denen die Lymphozyten durch Lymphopoese hervorgehen.

Determination und Differenzierung

Colony Stimulating Factors (CSF) Nicht alle der zahlreichen Schritte in der Generationsfolge der verschiedenen Blutzellen sind im Detail bekannt. Eine wichtige Rolle bei der Differenzierung spielen die hämatopoetischen Wachstumsfaktoren. Sie werden auch als CSF (Colony Stimulating Factors, je nach stimulierter Zellreihe GM-CSF, M-CSF usw.) bezeichnet, weil sie die Differenzierung oder Proliferation stimulieren. Es handelt sich um kleine Peptide, die als parakrine Wirkstoffe u. a. aus den Makrophagen des Knochenmarks freigesetzt und lokal wirksam werden.

Andere Einflüsse Auch Interleukine **(IL-3, IL-5)** sowie viele klassische **Hormone,** wie etwa die Catecholamine, Steroidhormone (Stimulation durch Androgene, Hemmung durch Östrogene), Schilddrüsenhormone oder das Wachstumshormon, haben einen Einfluss auf die Blutzellbildung.

MERKE

Differenzierung und Proliferation der CFU werden durch unterschiedliche CSF induziert.

Regulation und „Pools"

Der Stammzellbestand wird durch **regulierte Reduplikation** erstaunlich konstant gehalten und verfügt bei Dezimierung (z. B. bei zytotoxischer Chemotherapie oder Bestrahlung im Rahmen der Tumorbekämpfung) über eine enorme Regenerationsfähigkeit: Aus nur etwa 5% der normalen Zellzahl kann die ganze Population wieder regeneriert werden.

Im **Proliferationspool,** dem Vorrat an determinierten Vorläuferzellen, erhält sich der Zellbestand durch hohe Teilungsaktivität selbst, sodass ausreichender „Nachschub" für die folgenden Differenzierungsschritte gewährleistet ist. Wie und wodurch die Größe dieses Bestandes auf das physiologische Niveau reguliert wird, ist nicht in allen Einzelheiten bekannt. Die in mehreren Schritten weiter differenzierten Zellen treten

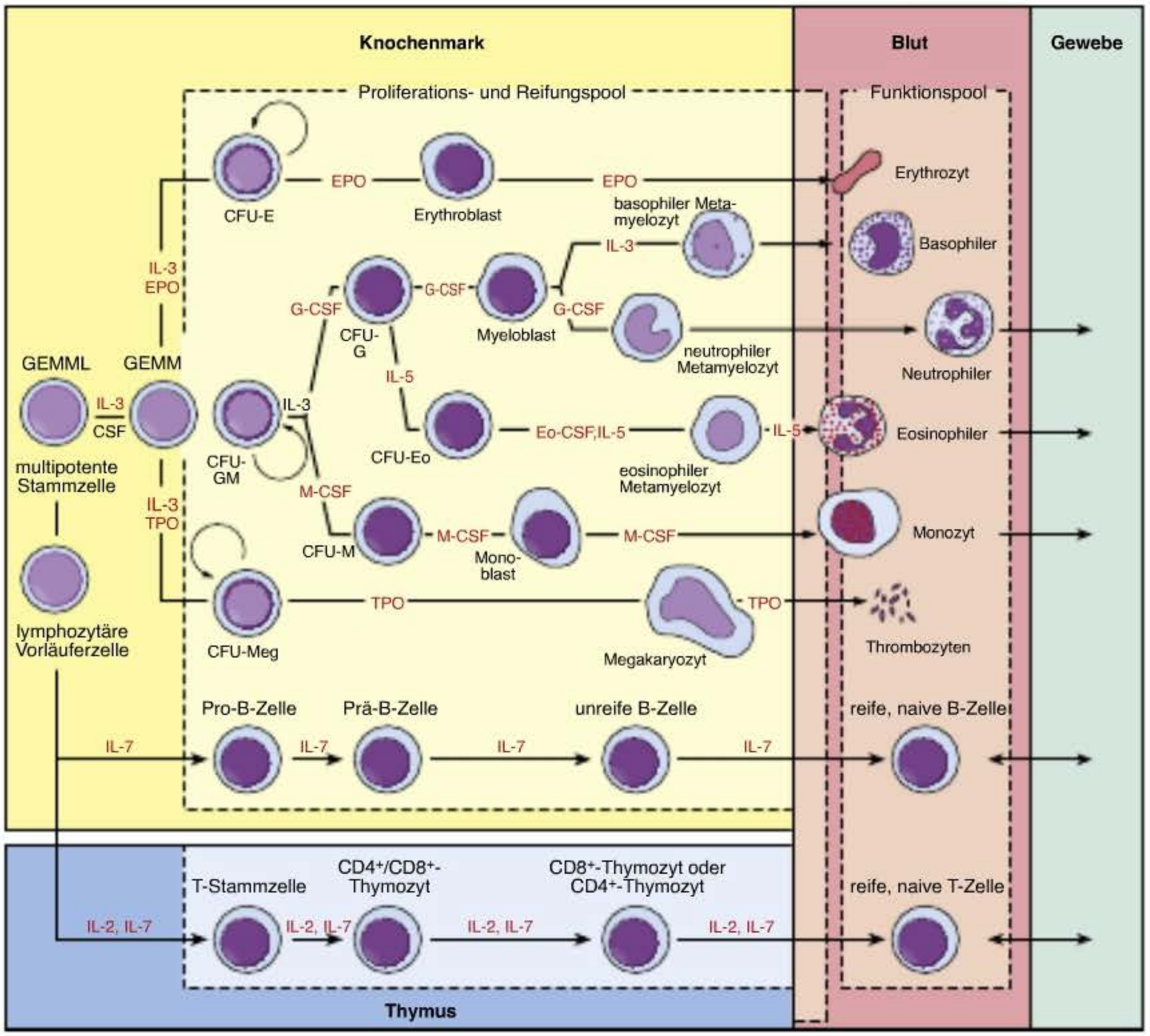


Abb. 6.6 Hämatopoese (Schema). Um die Darstellung übersichtlich gestalten zu können, sind nicht alle Differenzierungsstufen eingefügt (s. a. ➤ Abb. 6.7); CFU = Colony Forming Units, CSF = Colony Stimulating Factors, EPO = Erythropoietin, TPO = Thrombopoietin.

schließlich in den **Reifungspool** ein, in dem sie sich nicht mehr teilen. Hier erreichen sie jenen Reifungszustand, der für ihren Übergang in das periphere Blut **(Funktionspool)** erforderlich ist.

Die Abgrenzung der einzelnen „Pools" voneinander ist keineswegs scharf, da auch noch nicht völlig ausgereifte Zellen zumindest teilweise funktionstüchtig sein können. Die Hämatopoese kann, wie für die einzelnen Blutzellspezies im Einzelnen abgehandelt wird, vor allem durch hormonelle Wirkstoffe erheblich gesteigert werden. Selbst bei stark gesteigerter Hämatopoese treten jedoch beim gesunden Menschen in der Regel keine unreifen Blutzellen aus dem Knochenmark in das periphere Blut über. Blasten im peripheren Blut sind immer das Kennzeichen einer bösartigen, proliferativen Erkrankung des blutbildenden Knochenmarks.

Zellarten

Erythropoese

Bildung Erythrozyten werden beim gesunden Erwachsenen ausschließlich im roten Knochenmark gebildet. Beim Neugeborenen findet sich auch noch eine geringfügige extramedulläre Erythropoese in Leber und Milz. Beim Erwachsenen beträgt die mittlere Neubildungsrate etwa 120×10^6 Zellen pro Minute: Dies entspricht etwa 0,8% aller im Blut vorhandenen Erythrozyten pro 24 Stunden. Etwa die Hälfte des Knochenmarks wird durch die Zellen der Erythropoese ausgefüllt, und etwa ein Viertel aller kernhaltigen Zellen im Knochenmark gehört zur erythropoetischen Reihe.

Differenzierung Die determinierte Stammzelle und die CFU-E bilden die Vorläufer der erythroiden Linie. Aus der

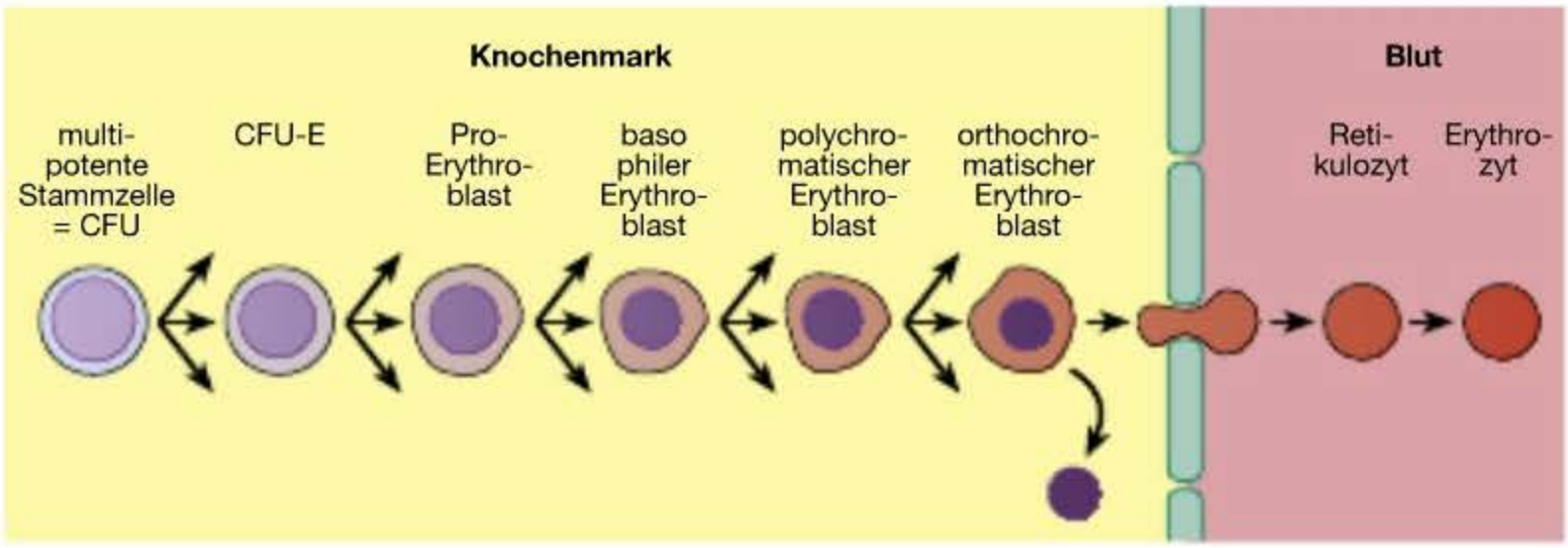


Abb. 6.7 Erythropoese im Knochenmark (Schema). In den früheren Generationen führt Erythropoietin (EPO) zu verstärkter Proliferation und Differenzierung, in späteren (ab Pro-Erythroblast) zu vermehrter Hämoglobinbildung.

CFU-E bildet sich der **Pro-Erythroblast** (morphologisch identifizierbar), der sich unter Wirkung von Erythropoietin (EPO) stark vermehrt und über die Zwischenstufen basophiler Erythroblast, polychromatischer Erythroblast, orthochromatischer Erythroblast, Retikulozyt zum **Erythrozyten** differenziert (➤ Abb. 6.6 und ➤ Abb. 6.7). Während der Differenzierung vom Pro-Erythroblasten bis zum Retikulozyten erfolgt die Hämoglobinsynthese. Der orthochromatische Erythroblast ist die letzte kernhaltige Vorstufe. Die Reifungsschritte dauern etwa 6 Tage. Mit der Ausstoßung des Kerns (Enukleation) entsteht der **Retikulozyt** (mit Resten von Kernchromatin). Die Zelle verliert damit die Fähigkeit zur Reproduktion und erwirbt ihre hohe Verformbarkeit. Im peripheren Blut verlieren die Retikulozyten, die hier etwa 0,5–2% aller roten Blutzellen ausmachen, innerhalb etwa eines Tages ihre Mitochondrien und Ribosomen und werden reife **Erythrozyten.** Diese sind auf die anaerobe Glykolyse zur Energiegewinnung angewiesen und verbrauchen selbst keinen Sauerstoff.

Regulation Die Erythropoese wird durch das Hormon **Erythropoietin** (EPO), ein Glykoprotein mit einem Molekulargewicht von 34 000 Da (➤ Kap. 10.6.2), stimuliert. Es fördert Proliferation und Differenzierung der determinierten Stammzellen (CFU-E) und der nachfolgenden Stadien sowie die Hämoglobinsynthese vor allem der Pro-Erythroblasten und verringert die Apoptoserate in der erythropoietischen Reihe. EPO wird beim Erwachsenen in peritubulären Zellen der Nierenrinde (weniger als 10% auch in der Leber) vermehrt gebildet, wenn der lokale Sauerstoffpartialdruck im Gewebe sinkt (Hypoxie). Diese Reaktion wird durch den hypoxieinduzierbaren Transkriptionsfaktor **HIF-α** vermittelt. Als Sauerstoffsensoren dienen dabei Prolinhydroxylasen, die HIF-α-Untereinheiten mit Sauerstoff in Form von Hydroxylgruppen markieren, was deren sofortigen Abbau im Proteasom bewirkt. Fehlt der dafür notwendige Sauerstoff (Hypoxie), wird HIF-α innerhalb von Minuten stabilisiert und leitet die Gegenmaßnahmen des Körpers ein. Zu den Zielgenen von HIF-α gehören neben EPO auch Transferrin (Eisenresorption und -transport) und VEGF (Blutgefäßwachstum), die ebenfalls für den Sauerstofftransport ins Gewebe bedeutsam sind.

MERKE

Durch die hypoxieinduzierte Expression von Erythropoietin in der Nierenrinde wird die Erythropoese bedarfsgerecht reguliert. Bei Bedarf kann die Erythropoese um das 5–10-Fache gesteigert werden.

Klinik Hypoxie, Polyglobulie, renale Anämie

Bei einer allgemeinen **Hypoxie** (z. B. Aufenthalt in großen Höhen, eingeschränkte Lungenfunktion, bestimmte Herzfehler) wird die Erythropoese stimuliert und führt zur **Polyglobulie.**

Andererseits führt eine verminderte EPO-Bildung bei chronischen Nierenerkrankungen zur Entwicklung einer Anämie. **Renale Anämien** können in fast allen Fällen mit gentechnisch hergestelltem rekombinantem EPO effektiv therapiert werden. Die Wirkung von EPO auf die Erythropoese setzt allerdings die Verfügbarkeit von Eisen, Vitamin B_{12} und Folsäure und damit eine entsprechende Ernährung oder Substitution voraus.

Granulozytopoese

Differenzierung Die gemeinsame Vorläuferzelle der myeloischen und monozytären Reihe ist die determinierte Stammzelle **CFU-GM.** Aus ihr gehen über die Granulozyten-Vorläuferzellen **CFU-G** und **CFU-Eo** und mehrere morphologisch im Sternalpunktat unterscheidbare Differenzierungsstufen die funktionsfähigen neutrophilen, eosinophilen und basophilen Granulozyten hervor (➤ Abb. 6.6, s. a. ➤ Abb. 6.8). Die mittlere Generationszeit im Proliferationspool beträgt etwa 24 Stunden. Die Reifungsdauer vom Myeloblasten bis zum reifen Neutrophilen beträgt etwa 12 Tage.

Regulation Diese Entwicklung wird durch humorale Mediatoren **(G-CSF, Eo-CSF)** und vor allem durch die Interleukine **IL-5** und **IL-3** stimuliert. Dadurch, dass insbesondere IL-3 während früher Abwehrphasen vermehrt von Makrophagen produziert wird, wird die Granulozytopoese dem Bedarf angepasst. Die rekrutierbare Reserve an Neutrophilen im Knochenmark ist etwa 10-mal größer als die Gesamtproduktion eines Tages.

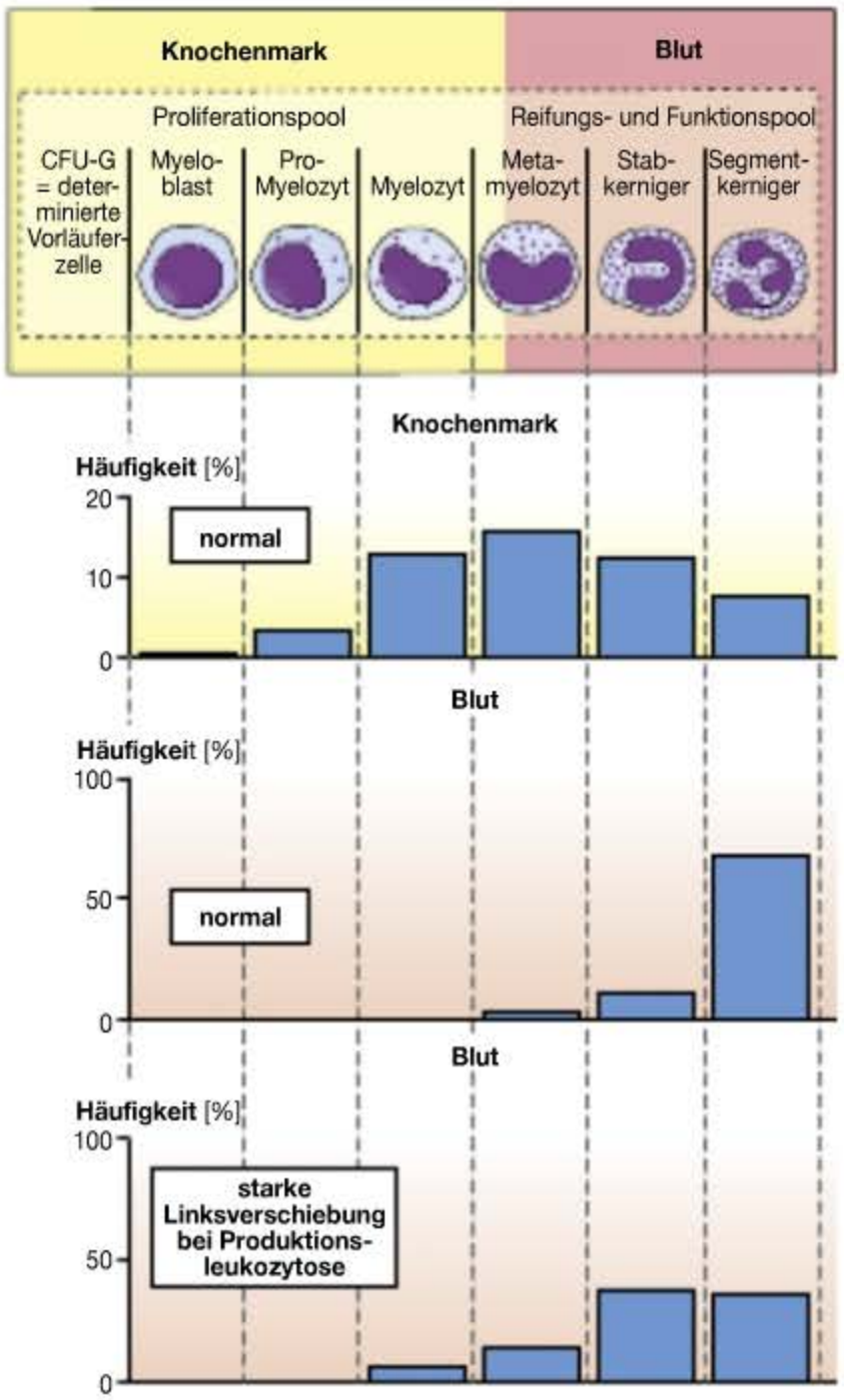


Abb. 6.8 Normale Leukozytenzahl und Leukozytose. Relative Häufigkeit der verschiedenen neutrophilen Granulozyten und ihrer Vorläuferzellen im Knochenmark, im Blut und im Blut bei Produktionsleukozytose mit Linksverschiebung.

Monozytopoese

Aus der determinierten Stammzelle CFU-GM geht auch die Vorläuferzelle **CFU-M** hervor. Aus ihr differenziert sich unter dem Einfluss von **M-CSF** die monozytäre Entwicklungsreihe. Die erste zytochemisch sicher differenzierbare Vorstufe ist der **Pro-Monozyt.** Auf ihn folgen noch mindestens 3 weitere Generationen bis zum reifen Monozyten. Die Reifungsdauer der Monozyten im Reifungspool ist mit etwa 6 Tagen kürzer als die der Granulozyten. Es gibt praktisch keine Monozytenreserve. Nach ihrem Übergang in das Blut zirkulieren die Monozyten im Mittel noch 2–3 Tage, bevor sie die Blutbahn verlassen und sich im Gewebe als Makrophagen ansiedeln. Monozyten sind mit einem Durchmesser von etwa 15 µm die größten Zellen des Blutes.

073 Video: Zelldifferenzierung

Lymphopoese

Differenzierung Sie nimmt ihren Ausgang ebenfalls im Knochenmark. Die Produktion reifer Lymphozyten bedarf jedoch noch eines weiteren Differenzierungsprozesses in den **primären lymphatischen Organen** (Knochenmark bzw. Thymus):

- T-Lymphozyten werden unter dem Einfluss verschiedener Wachstumsfaktoren (Thymopoietin, IL-2 und IL-7) im Thymus (daher T-) geprägt,
- B-Lymphozyten differenzieren im Knochenmark (Bone Marrow).

074 Text: Bursa Fabricii

Die Reifung der T- und B-Lymphozyten ist funktionell eng mit der Entstehung der spezifischen Immunabwehr verknüpft und wird in ➤ Kap. 7 detailliert dargestellt.

T-Lymphozyten Die gemeinsame Vorstufe der T- und B-Lymphozyten ist die lymphatische Vorläuferzelle. Noch während der Fetalzeit wandert die **T-Stammzelle** zur Reifung in den Thymus. In verschiedenen Differenzierungs- und Proliferationsphasen entsteht zunächst der **„doppelt positive" Thymozyt,** der die Oberflächenantigene CD4 und CD8 trägt. Später verliert er eines dieser beiden Oberflächenantigene **(„einfach positiver" Thymozyt)** und wandert als reife (naive) $CD8^+$- oder $CD4^+$-T-Zelle aus dem Thymus aus. Als Bestandteil des funktionellen T-Zell-Pools patrouillieren diese Zellen Monate bis Jahre durch das Blut und die sekundären lymphatischen Organe. Einige dieser Zellen werden nach Antigenkontakt zu besonders langlebigen **T-Gedächtniszellen.**

B-Lymphozyten Die für die Antikörperproduktion zuständigen B-Lymphozyten werden in der mittleren Fetalphase in der Leber gebildet. In der späten Fetalphase verlagert sich ihre Produktion in das Knochenmark. Hier werden B-Zellen auch nach der Geburt ein Leben lang gebildet. Die B-Zellen durchlaufen – wie die T-Zellen – bis zu ihrer Reifung mehrere Stadien. Die **Pro-B-Zelle** entwickelt sich zur **Prä-B-Zelle,** aus ihr gehen wiederum die **unreifen B-Zellen** hervor. Unreife B-Zellen verlassen das Knochenmark und begeben sich in die Peripherie, wo sie bei Antigenkontakt und T-Zell-Hilfe zu **reifen B-Zellen** differenzieren. Hier werden sie für Wochen bis Monate Bestandteil des funktionellen B-Zell-Pools. Ein geringer Teil der Zellen, die **B-Gedächtniszellen,** überlebt mehrere Jahre.

NK-Zellen Natürliche Killerzellen (NK-Zellen, große granuläre Lymphozyten) gehen ebenfalls aus lymphatischen Stammzellen hervor, unterscheiden sich aber von T- und B-Lymphozyten durch ihren Differenzierungsweg und durch ihre Funktionen (➤ Kap.7.1.5).

Klinik **Leukozytose, Leukämie, Leukopenie, Agranulozytose**

Pseudoleukozytose Die Häufigkeit der verschiedenen Leukozytenpopulationen im peripheren Blut kann beim Gesunden stark variieren. In der Blutbahn finden sich 2 Populationen

(Pools) von Leukozyten, deren Zirkulationszeiten deutlich verschieden sind: ein marginierter und ein zirkulierender Pool. Die Bezeichnungen beruhen auf der Vorstellung, dass einige Zellen (vor allem Granulozyten) reversibel an der Gefäßwand, besonders in der Lunge, haften und dadurch wesentlich langsamer zirkulieren. Der marginierte Pool kann leicht zugunsten des zirkulierenden „rekrutiert" werden, z. B. bei Ausschüttung von Catecholaminen. Die im peripheren Blut gemessene Leukozytenkonzentration kann daher z. B. bei körperlicher Arbeit oder durch Rauchen deutlich ansteigen (Pseudoleukozytose).

Produktionsleukozytose Eine Produktionsleukozytose entsteht bei akuten Entzündungen und ist meist mit einer Granulozytose und einer relativen Vermehrung junger Zellen im peripheren Blut verbunden. Diese **Linksverschiebung,** d. h. die relative Vermehrung der stabkernigen gegenüber den segmentkernigen Neutrophilen, wird als Ausdruck der Rekrutierung des Reservespeichers im Knochenmark gewertet (➤ Abb. 6.8). Da alle Leukozyten in irgendeiner Form an den spezifischen oder unspezifischen Vorgängen der Infekt- und Immunabwehr beteiligt sind, finden sich charakteristische Veränderungen des Differenzialblutbildes insbesondere bei verstärkten Abwehrreaktionen.

Leukämie Bei Leukämien finden sich abhängig vom Stadium oft exzessiv hohe Leukozytenzahlen im peripheren Blut (Vorsicht: es gibt auch aleukämische Verläufe). Sie sind auf eine maligne Entartung von Zellen der Myelopoese oder der Lymphopoese zurückzuführen. Abhängig vom Zelltyp, aus dem die malignen Zellen hervorgegangen sind, können daher myeloische und lymphatische Leukämien unterschieden werden. Klinisch lassen sich chronische und akute Verlaufsformen beobachten, sodass akute lymphatische Leukämie (ALL, am häufigsten im Kindesalter), akute myeloische Leukämie (AML, am häufigsten im Erwachsenenalter), chronisch lymphatische Leukämie (CLL, am häufigsten im höheren Lebensalter) und chronisch myeloische Leukämie (CML, am häufigsten im mittleren Lebensalter) unterschieden werden können. Zur gezielten Therapie werden sehr viel weiter reichende Untertypisierungen, u. a. mittels der CD-Typisierung (➤ Tab. 6.5), vorgenommen.

Leukopenie, Agranulozytose Die Leukozytenzahlen im peripheren Blut können auch signifikant vermindert sein (Leukopenie bzw. Agranulozytose). Dies ist im Allgemeinen auf Störungen der Leukozytenproduktion im Knochenmark zurückzuführen und kann u. a. durch Medikamente (z. B. Zytostatika) oder radioaktive Strahlung ausgelöst werden. Je nach dem Ausmaß der Störung kann das Fehlen funktionsfähiger Leukozyten, insbesondere der Neutrophilen, zu einer lebensbedrohlichen Abwehrschwäche führen.

Thrombopoese

Aus den determinierten Stammzellen **(CFU-Meg)** entstehen im Knochenmark unter der Wirkung von Thrombopoietin **(TPO)** zunächst die Zwischenstufen der **Megakaryoblasten** und **Megakaryozyten.** Dabei geht jedoch nicht jede DNA-Verdopplung mit einer Zellteilung einher, sodass die reifen Megakaryozyten polyploid sind und meist die 8–32-fache DNA-Menge normaler Körperzellen enthalten. Aus jedem Megakaryozyten entstehen durch Abspaltung oder „Zerfall" des Megakaryozyten (der genaue Mechanismus ist strittig) mehrere tausend **Thrombozyten,** deren mittlere Lebenszeit im peripheren Blut etwa 5–10 Tage beträgt.

Zelltod

Apoptose

Charakteristika Bei der Apoptose kommt es über Bildung von typischen Membranbläschen, Zellschrumpfung, Auflösung des Kernchromatins und Fragmentierung der DNA zu einem „programmierten" Zelluntergang. Sie spielt nicht nur in der Hämatopoese, sondern auch im Zusammenhang mit der regulierten Erneuerung von Epithelien, bei der Ausschaltung aktivierter Immunzellen und in der Ontogenese eine große Rolle. Offenbar ist nicht nur die Entstehung von Zellen durch Zellteilung und Differenzierung, sondern auch deren „physiologisches" Ableben sorgfältig programmiert. Im Gegensatz zum „pathologischen" Absterben durch Nekrose ist die Apoptose einem komplexen Regulationsvorgang durch benachbarte Zellen und deren parakrine Wirkstoffe unterworfen (s. a. ➤ Kap.19.2).

MERKE

Apoptose ist der programmierte Zelltod.

Apoptose in der Hämatopoese Bei Weitem nicht alle proliferierten Zellen der Hämatopoese reifen aus, und keineswegs alle reifenden Zellen werden voll funktionsfähig. Die Apoptose kann einen erheblichen Teil der zunächst entstehenden Zellen betreffen – bei der Reifung der T-Lymphozyten bis zu 98%, bei anderen Zellspezies weniger. Sie bedingt die je nach Zellart und Zelldifferenzierung nur kurze Lebensdauer (Stunden oder Tage) auch funktionsfähiger, reifer Blutzellen (z. B. Granulozyten).

Hiermit ist ein weiterer Mechanismus zur Anpassung der Zellproduktion an den Bedarf gegeben. Während z. B. bei niedriger Konzentration von Erythropoietin ein größerer Teil der Vorläuferzellen der Erythrozyten durch Apoptose beseitigt wird, wird die Apoptoserate bei höherer Konzentration von Erythropoietin vermindert, sodass mehr Erythrozyten ausreifen.

MERKE

Nicht mehr teilungsfähige, fehlentwickelte oder aus irgendwelchen Gründen „ungeeignete" und funktionsunfähige, aber auch nicht mehr benötigte Zellen werden durch Apoptose, den kontrollierten Zelltod, eliminiert.

Klinik Mögliche Bedeutung der Apoptose
Die Mechanismen, die zur Apoptose führen, sind von höchstem Interesse, weil sie u.U. therapeutisch beeinflusst werden könnten. Erkrankungen der Blutbildung, z. B. verschiedene Leukämien, könnten behandelt und Krebszellen durch gezielte Ansteuerung in den programmierten Zelltod „geschickt" werden.

Nekrose

Die Apoptose muss deutlich von der „nicht programmierten" Form des Zelltodes, der Nekrose, unterschieden werden (s. a. ➤ Tab. 20.2). Nekrosen treten z. B. nach einer ungenügenden Zufuhr von Nahrungsstoffen und resultierendem Energiemangel, bei ungenügender Gewebedurchblutung (Ischämie) oder bei Sauerstoffmangel (Hypoxie) auf. Eine solche Mangelsituation, etwa beim Herzinfarkt, kann zum Absterben von Zellen führen, weil die energieabhängige Tätigkeit der membrangebundenen Na^+-K^+- und Na^+-Ca^{2+}-ATPasen wegen ungenügender ATP-Reserven zum Erliegen kommt. Das hat gravierende Änderungen der intrazellulären und lokalen extrazellulären Ionenkonzentration zur Folge, was sich im Fall eines Herzinfarkts am Elektrokardiogramm (EKG) als Erstickungs-T beobachten lässt (➤ Kap. 8.1.2), und führt zu einem osmotisch bedingten Wassereinstrom (Zellödem).

075 Video: Blutzellen

6.4 Erythrozytenbesonderheiten: Hämoglobin und Blutgruppen

Zur Orientierung

Dass Erythrozyten Hämoglobin enthalten, macht sie zu Transporteuren für Sauerstoff und Kohlendioxid und ermöglicht damit ihre wichtigste Funktion. Pathologische Veränderungen des Hämoglobingehalts bzw. der Hämoglobinstruktur sind für einige klinisch wichtige Erkrankungen verantwortlich.
Erythrozyten enthalten – an ihrer Oberfläche – verschiedene erbliche Antigene, die die zahlreichen Blutgruppensysteme definieren. Antikörper gegen diese Antigene können schon bald nach der Geburt gebildet werden (AB0-System) oder erst nach Sensibilisierung durch einen Erstkontakt auftreten (Rhesus-System). Vor Bluttransfusionen ist die genaue Bestimmung der Blutgruppen von Spender und Empfänger wichtig, weil es bei Inkompatibilität zur Agglutination und/oder Hämolyse der Erythrozyten mit tödlichen Folgen kommen kann.

076 Fall: Blutänämie

6.4.1 Hämoglobin, der rote Blutfarbstoff

Werte

Die **Hämoglobinkonzentration** im Blut des Erwachsenen beträgt beim Mann etwa 150–170 g/l, bei der Frau etwa 120 bis 140 g/l (➤ Tab. 6.3). Der deutlich höhere Hämoglobinwert beim Fetus und beim Neugeborenen (etwa 160–220 g/l) stellt eine Anpassung an den intrauterin niedrigen Sauerstoffpartialdruck dar. In den ersten Monaten nach der Geburt fällt der Hämoglobinwert auf etwa 110–130 g/l ab und steigt dann langsam bis zur Pubertät auf die Werte des Erwachsenen an (s. a. ➤ Kap. 6.1, Hämatokrit).

Struktur des Hämoglobinmoleküls

Hämoglobinaufbau Das Hämoglobinmolekül besteht aus dem **Globin,** d. h. 4 globulären Polypeptidketten, die jeweils 1 Farbstoffgruppe (Chromophor) als prosthetische Gruppe enthalten, das **Häm.** Das Molekulargewicht beträgt insgesamt etwa 64 500 Da. Das Häm hat eine Protoporphyrinstruktur aus 4 Pyrrolringen mit einem zweiwertigen Eisenatom in der Mitte. Daher wird für seine Synthese Eisen benötigt.
Eisen im Körper Vom Gesamtbestand des Körpers an Eisen (etwa 5 g bei 70 kgKG) sind etwa 3 g im Hämoglobin gebunden. Der Rest befindet sich im Myoglobin (Skelett- und Herzmuskel), in eisenhaltigen Enzymen sowie als Ferritin und Hämosiderin in Makrophagen (v.a. des Knochenmarks und der Milz) und in der Leber (Speichereisen). Das Eisen in den Makrophagen stammt aus phagozytierten Erythrozyten. Im Plasma wird Eisen an ein Transportprotein, das Transferrin, gebunden.
Eisenbedarf Bei gesunden erwachsenen Männern reicht die tägliche Eisenaufnahme von ca. 1–2 mg aus, um die normalen Verluste durch Zellabschilferung an der Epidermis und im Darm auszugleichen, bei Frauen kann der Bedarf durch die Monatsblutungen oder während einer Schwangerschaft deutlich höher sein.
Eisenaufnahme Die Eisenzufuhr bei normaler westeuropäischer Ernährung beträgt 10–15 mg/d. Hiervon werden normalerweise 5–10%, bei Eisenmangel oder in der Schwangerschaft bis zu 30%, im Duodenum und oberen Jejunum resorbiert. Eisenmangel kann durch Blutverlust oder ungenügende Eisenzufuhr entstehen. Mangelernährung tritt besonders bei einseitiger und rein pflanzlicher Nahrung (Säuglinge/Kleinkinder, Veganer) auf. Durch den niedrigen pH im Magen liegt das Eisen überwiegend in zweiwertiger Form vor. Am Darmepithel wird es apikal von einem Transportprotein für divalente Metalle (DMT-1) gebunden und in die Zelle aufgenommen. In der Zelle befindet sich das Eisen im Gleichgewicht mit seiner Speicherform im Ferritin, basolateral wird es über Ferroportin an das Pfortaderblut abgegeben. Im Blut wird Eisen an Transferrin gebunden. Praktisch sämtliche Zellen, mit Ausnahme reifer Erythrozyten, können Transferrin mitsamt dem Eisen an ihren Transferrinrezeptor (TfR) binden und aufnehmen.

Regulation der Eisenaufnahme und des Serumeisenspiegels Kryptenzellen in Duodenum und Jejunum nehmen das an Transferrin gebundene Eisen aus dem Pfortaderblut auf. Intrazellulär bindet das Eisen u. a. an ein Eisenregulationsprotein („iron regulatory protein", IRP), welches dadurch blockiert wird. Ist die intrazelluläre Eisenkonzentration niedrig, ist dementsprechend auch nur wenig IRP blockiert. Das nicht blockierte IRP bindet dann an „iron response elements" (IRE) und stabilisiert damit die mRNA von DMT-1 und TfR, blockiert jedoch die Translation der mRNA von Ferritin. In der Kryptenzelle steigt also bei Eisenmangel die Expression von DMT-1 und dadurch etwa 1–2 Tage später, wenn die Kryptenzelle in den apikalen Bereich des Darmvillus gewandert ist, die Eisenresorption aus dem Darmlumen. Wenn zu viel Eisen im Blut vorhanden ist, sezerniert die Leber Hepcidin ins Blut. Hepcidin bindet an Ferroportin, welches daraufhin internalisiert und abgebaut wird. So wird bei hohem Serumeisenspiegel verhindert, dass die Leber, Makrophagen oder das Darmepithel zusätzlich Eisen ans Blut abgeben.

Klinik Eisenmangelanämie

Ursachen Bei chronischen Blutverlusten (z. B. Menstruation, Magengeschwüre), während des Wachstums und bei Schwangerschaft steigt der Eisenbedarf stark an, und es kann zu einem Eisenmangel kommen. Umgekehrt ist ein Eisenmangel aber auch dann möglich, wenn die Eisenresorption im Darm gestört ist, also zu wenig Eisen aufgenommen wird. Ein länger bestehender Eisenmangel kann zu einer Eisenmangelanämie (s. u.) führen.

Häufigkeit Hinweise auf einen Eisenmangel finden sich bei ca. 4% aller erwachsenen Männer und bei ca. 18% der menstruierenden Frauen in Westeuropa. Bei Vegetariern ist Eisenmangel häufiger, da Fleisch eine besonders hohe Eisenverfügbarkeit aufweist. Etwa 25% der Weltbevölkerung leiden durch Mangelernährung unter einer Eisenmangelanämie.

Hämoglobinformen In den Erythrozyten des Erwachsenen ist Hämoglobin überwiegend als **adultes Hämoglobin (HbA)** enthalten, wobei etwa 97% als HbA_1 und etwa 1–2% als HbA_2 vorliegen. Beim Fetus und auch noch im Säuglingsalter (etwa bis zu 6 Monaten) findet sich **fetales Hämoglobin (HbF),** das bei Erwachsenen nur noch 1–2% des gesamten Hämoglobins ausmacht.

Diese verschiedenen Hämoglobine unterscheiden sich nicht im Farbstoff-, sondern im Proteinteil des Moleküls. Alle physiologischen Hämoglobinspezies enthalten je 2 α-Ketten (mit je 141 Aminosäuren). Daneben finden sich im HbA_1 2 β-Ketten, im HbA_2 2 δ-Ketten und im HbF 2 γ-Ketten mit je 146 Aminosäuren. Die Unterschiede in der Molekülstruktur bedingen eine höhere O_2-Affinität des HbF, das kein 2,3-BPG binden kann (➢ Kap. 9.5.1).

Klinik Anämien

Definitionen und mögliche Ursachen Eine pathologische Verminderung der Hämoglobin- oder Erythrozytenkonzentration im Blut bzw. des Hämatokriten bezeichnet man als Anämie, eine Erhöhung über die Norm als Polyglobulie oder Polyzythämie. Anämien können normochrom, hypochrom oder hyperchrom sein, je nachdem, ob der mittlere Hämoglobingehalt der Erythrozyten (MCH, mean corpuscular hemoglobin) normal, vermindert oder erhöht ist. Der Normalwert des MCH liegt bei etwa 1,7–2,1 fmol (28–34 pg):

- Hypochrom-mikrozytäre Anämien (ca. 70% aller Anämien) beruhen in der Regel auf einer primären Störung der Hämoglobinsynthese (hypochrom) und werden meist durch einen Eisenmangel verursacht (s. o.), dabei ist zugleich das Erythrozytenvolumen vermindert (mikrozytär).
- Normochrom-normozytäre Anämien finden sich bei Mangel an EPO als Folge einer chronischen Niereninsuffizienz oder einer verminderten Aktivität des Knochenmarks (aplastische Anämie). Sie können aber auch unmittelbar nach einem Blutverlust auftreten, wenn die intravasale Flüssigkeit schneller ersetzt wurde als die Erythrozyten, oder Begleiterscheinung einer chronischen Entzündung oder eines Karzinoms sein.
- Hyperchrom-makrozytäre Anämien sind durch eine Bildungsstörung der Erythrozyten bedingt. Sie entstehen z. B. bei ungenügender Zufuhr (meist bei rein vegetarischer Ernährung) oder verringerter Resorption (Fehlen von Intrinsic-Faktor im Magensaft: perniziöse Anämie) von Vitamin B_{12} oder bei Mangel an Folsäure (häufigste Ursache: Alkoholismus).

Hämolytische Anämien Die sehr unterschiedlich verursachten hämolytischen Anämien (ca. 10% aller Anämien) können sowohl normochrom-normozytär als auch hyperchrom-makrozytär und in seltenen Fällen hypochrom-mikrozytär sein. Ihnen allen ist die verkürzte Lebensdauer der Erythrozyten gemeinsam. Diese wird (fast immer) durch eine verstärkte Erythropoese teilkompensiert. Als Folge der verstärkten Erythropoese treten mehr Retikulozyten aus dem Knochenmark ins periphere Blut über. Die erhöhte Retikulozytenzahl im peripheren Blut kennzeichnet also die hämolytischen Anämien als hyperregeneratorische Anämien im Unterschied zu den aregeneratorischen Anämien mit verminderter oder normaler Retikulozytenzahl.

Sichelzellenanämie Gendefekte können die Struktur des Hämoglobins verändern, z. B. bei Sichelzellenanämie oder bei Thalassämie. In dem bei Sichelzellenanämie gebildeten HbS ist nur eine einzige Aminosäure (Glu) der β-Kette durch eine „falsche" (Val) ersetzt. Im Unterschied zu HbA bildet HbS bei pH-Abfall irreversible Polymere, die die Verformbarkeit des Erythrozyten behindern und zu seiner Sichelform führen. Als Folge derartiger Veränderungen treten Hämolyse und Anämie auf.

Polyglobulie Polyglobulien mit Hämoglobinkonzentrationen über 200 g/l treten infolge einer gesteigerten Produktion von Erythropoietin (EPO) bei chronisch vermindertem arteriellem O_2-Partialdruck oder Nierentumoren auf. Sie können auch durch maligne Entartungen multipotenter Stammzellen des Knochenmarks verursacht werden (Polycythaemia vera), wobei die Plasmaspiegel von EPO typischerweise vermindert sind.

Abgesehen von der direkten Folge solcher Veränderungen für die O_2-Transportkapazität des Blutes stellen Anämien und Polyglobulien wegen der veränderten Blutviskosität auch eine Kreislaufbelastung dar. Die niedrige Viskosität bei Anämie begünstigt die kompensatorische Erhöhung des Herzminutenvolumens, während bei Polyglobulie der periphere Strömungswiderstand erhöht ist.

6.4.2 Blutgruppen

Blutgruppen sind definiert durch die Anwesenheit bestimmter **Antigene auf der Erythrozytenoberfläche**. Die genetischen Informationen für die Antigene eines Blutgruppensystems liegen an einem Genort oder sind so eng benachbart, dass sie im Allgemeinen gemeinsam vererbt werden. Die gegen fremde Blutgruppenantigene gerichteten Antikörper im Plasma werden erst nach der Geburt gebildet. Man unterscheidet beim Menschen mehr als 15 verschiedene Blutgruppensysteme und mehrere hundert Erythrozytenantigene (➤ Tab. 6.6).

Tab. 6.6 Wichtige Blutgruppensysteme des Menschen. Häufigkeiten sind nur für Blutgruppen angegeben, an denen starke Antigene (fett) beteiligt sind.

System	Antigene	Häufigkeit der Phänotypen
ABO	**A, B,** (H)	A = 44%, AB = 4%, B = 10%, 0 = 42%
Rhesus	**D,** C/c, E/e	Rh^+ (D) = 85%, rh^- (dd) = 15%
Kell	**K,** k	K = 9%, k = 91%
Duffy	Fy^a, Fy^b	
MNSsU	M, N, S, s, U	

MERKE

Gemeinsam vererbte antigene Oberflächenmerkmale von Erythrozyten werden als Blutgruppensysteme bezeichnet.

Klinik Klinisch wichtige Blutgruppensysteme

Nur sehr wenige der Blutgruppenantigene können gefährliche Reaktionen bei Bluttransfusionen oder im Rahmen einer Schwangerschaft auslösen. Von großer klinischer Bedeutung sind die Antigene A und B des AB0-Systems und das Antigen D des Rhesus-Systems. Unter besonderen Bedingungen (z. B. Sensibilisierung, multiple Transfusionen) sind auch Reaktionen auf andere Antigene möglich und müssen berücksichtigt werden. Bei Transfusionen wird in der Regel Blut verwendet, das gleiche AB0- und Rhesus-Merkmale hat. In extremen Notfällen können jedoch ohne Prüfung der Blutgruppe des Empfängers Erythrozyten der Blutgruppe 0, rh-negativ transfundiert werden, da diese keine starken Antigene besitzen.

077 Fall: Blutgruppen

AB0-System

Eigenschaften

Antigene Im AB0-System existieren 4 verschiedene Blutgruppen: **A, B, AB** und **0**. Sie sind durch das Vorhandensein (oder Fehlen) der Antigene A und B definiert (➤ Tab. 6.7). Die Antigene sind Kohlenhydratanteile von Glykoproteinen oder Glykolipiden der Zellmembran. Sie kommen aber auch in gelöster Form vor. Die Antigene A und B unterscheiden sich durch den Zuckerrest (Galactose bzw. N-Acetylgalactosamin) am freien Ende der Oligosaccharidkette. Bei der Blutgruppe 0 fehlt der Zuckerrest, und das Oligosaccharid besitzt nur eine sehr schwache antigene Wirkung (sog. Antigen H).

Vererbung Die antigenen Eigenschaften A und B sind gegenüber dem Merkmal 0 dominant und untereinander **kodominant:** Wenn das entsprechende Allel im Genotyp vorhanden ist, erscheint die zugehörige Eigenschaft auch im Phänotyp. Die 4 verschiedenen **Phänotypen** gehen auf 6 **Genotypen** zurück, die den möglichen Konstellationen der beiden von Vater und Mutter geerbten Allele entsprechen. Die Häufigkeitsverteilung der AB0-Blutgruppen ist in verschiedenen Bevölkerungen unterschiedlich; in Mitteleuropa dominieren die Gruppen A und 0 (➤ Abb. 6.9).

Isoagglutinine Die gegen die Kohlenhydratantigene A bzw. B gebildeten Antikörper (Isoagglutinine) Anti-A und Anti-B sind vom Typ IgM (dies gilt auch für einige andere Blutgruppensysteme, die polyvalente Kohlenhydratantigene besitzen; der Grund hierfür wird in ➤ Kap. 7.3.5 erklärt). Die Antikörper werden sehr früh, in den ersten Lebenswochen und -monaten, gebildet. Ihre Produktion wird wahrscheinlich durch antigene Epitope auf der Membran von Mikroorganismen im Darmtrakt ausgelöst, die mit denen der Blutgruppenantigene übereinstimmen. Wenn die entsprechenden Antigene vom Körper selbst nicht produziert werden, besteht für sie keine Selbsttoleranz (➤ Kap. 7.3.5), und das Immunsystem wird zur Antikörperbildung stimuliert. Daher werden Antikörper nur gegen die Antigene gebildet, die auf den körpereigenen Erythrozyten *nicht* vorhanden sind (➤ Tab. 6.7).

Tab. 6.7 Charakteristische Eigenschaften des AB0-Blutgruppensystems beim Erwachsenen.

Blutgruppe Phänotyp	Genotyp	Antigene auf den Erythrozyten	Antikörper im Plasma	Häufigkeit in% (Mitteleuropa)
A	AA, A0	A	Anti-B	44 (42–47)
B	BB, B0	B	Anti-A	10 (8–12)
AB	AB	A und B	–	4 (3–5)
0	00	nur H	Anti-A und Anti-B	42 (40–47)

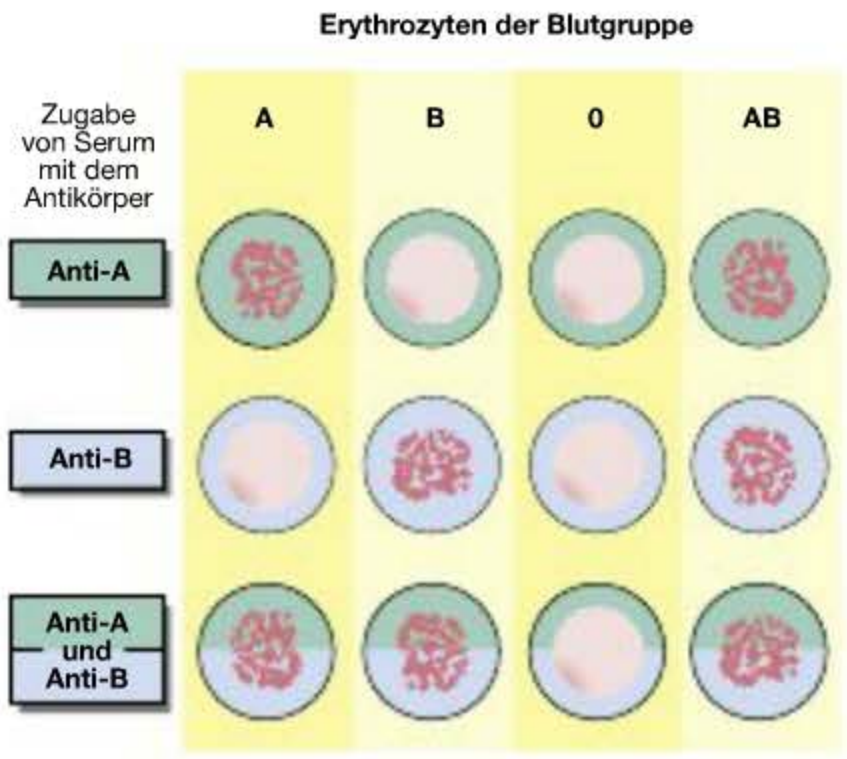


Abb. 6.9 Agglutinationsreaktion bei Zugabe von Testseren mit verschiedenen Antikörpern zu Erythrozyten der 4 Gruppen des AB0-Systems (Schema).

Rhesus-System

Das Rhesus-System umfasst über 50 Merkmale, deren wichtigste mit den Buchstaben **C, D, E, c, d** und **e** bezeichnet werden. Das Merkmal d kennzeichnet das Fehlen des D-Gens und ist daher nicht antigen wirksam. Auch die antigene Wirksamkeit der anderen Merkmale außer D ist ziemlich schwach, sodass gegen sie nur selten Antikörper gebildet werden. Von der Anwesenheit des Antigens D hängt es ab, ob die Blutgruppe eines Menschen als **Rhesus-positiv (RhD^+)** oder **Rhesus-negativ (rhd^-)** bezeichnet wird. Im haploiden Chromosomensatz liegen die 2 Gene (die Unterschiede der Merkmale C/c einerseits und der Merkmale E/e andererseits entstehen aus demselben Gen durch alternatives Spleißen des primären mRNA-Transkripts) für Rhesus-Antigene an eng benachbarten Orten eines Chromosoms und werden daher als Gruppe vererbt. Im diploiden Chromosomensatz entsteht eine große Zahl von genotypischen Kombinationen, z. B. cDE/Cde (Rh-positiv) oder cdE/Cde (rh-negativ). In Europa sind etwa 85% aller Menschen Rh-positiv (➤ Tab. 6.6).

Die Rhesus-Antigene sind Epitope transmembranärer Proteine, gegen die IgG-Antikörper (Anti-D) gebildet werden können (dies gilt auch für die große Zahl anderer Blutgruppensysteme, die Proteinantigene besitzen, wie z. B. Kell, Duffy, MN). Anti-D wird nur von rh-negativen Individuen und erst nach einem Antigenkontakt gebildet, der z. B. Folge einer Transfusion von Rh-positivem Blut sein kann. Bei einer erneuten Transfusion Rh-positiven Blutes wird das Immunsystem aktiviert, und es kommt zur Hämolyse. Diese Transfusionsreaktion verläuft jedoch im Allgemeinen wesentlich milder als bei Transfusion AB0-inkompatiblen Blutes.

MERKE

Die stärksten Antigene sind die Oberflächenmerkmale A und B aus dem **AB0-System** sowie D aus dem **Rhesus-System.** Bei Bluttransfusionen muss daher sorgfältigst auf die Übereinstimmung dieser 3 Merkmale geachtet werden.

Klinik Rhesus-Inkompatibilität

Sensibilisierung Von großer Bedeutung ist die Rhesus-Inkompatibilität zwischen einer rh-negativen Schwangeren und ihrem Rh-positiven Fetus. Gegen Ende der Schwangerschaft, vor allem während der Geburt, aber auch bei Eingriffen wie der Amniozentese oder einer äußeren Wendung, können fetale Erythrozyten in das mütterliche Blut gelangen (fetomaternale Transfusion). Auf die Rh-positiven Erythrozyten des Fetus reagiert die Mutter mit der Bildung von Anti-D-Immunglobulinen (Sensibilisierung).

Morbus haemolyticus neonatorum Wird die in der ersten Schwangerschaft sensibilisierte Mutter erneut mit einem Rh-positiven Kind schwanger, kann dieses schwer geschädigt werden (Morbus haemolyticus neonatorum): Die Anti-D-Antikörper vom Typ IgG werden (im Unterschied zu IgM) aktiv über die Plazentabarriere transportiert und können eine Hämolyse des kindlichen Blutes mit schweren, meist tödlichen Folgen für das Kind verursachen.

Anti-D-Behandlung Die Folgen einer Rhesus-Inkompatibilität können durch eine Anti-D-Behandlung der noch nicht sensibilisierten Mutter unmittelbar nach Ende einer Schwangerschaft mit einem Rh-positiven Fetus verhindert werden. Das injizierte Anti-D-Immunglobulin bindet an die antigenen Epitope der in den mütterlichen Kreislauf gelangten fetalen Erythrozyten. Diese werden so maskiert und beseitigt, ohne dass das mütterliche Immunsystem sensibilisiert wird (s. a. ➤ Kap. 7.3.6, Sekundärantwort).

6.4.3 Blutgruppenbestimmung

In der klinischen Routine wird eine Blutgruppenbestimmung als vollständig bezeichnet, wenn die Bestimmung der AB0-Blutgruppe, des Rhesusfaktors D und ein Suchtest auf „irreguläre" Antikörper gegen weitere Blutgruppenantigene durchgeführt wurden.

AB0-Testseren Die AB0-Gruppe von Erythrozyten wird mit Testseren bestimmt, die die Antikörper Anti-A und/oder Anti-B enthalten. Aus dem Auftreten bzw. Fehlen einer sichtbaren **Agglutination** (Verklebung antigentragender Teilchen) lässt sich die Blutgruppe ermitteln (➤ Abb. 6.9). Die Blutgruppe A lässt sich in 2 Untergruppen, **A1 und A2,** unterteilen: Die im Vergleich zu A_1 schwächere Agglutinationsreaktion bei A_2 beruht auf der geringeren Dichte von A-Antigenen auf der Erythrozytenmembran. Dieser Unterschied kann dazu führen, dass z. B. die Blutgruppe A_2B fälschlich als Blutgruppe B bestimmt wird.

Serumgegenprobe Als Plausibilitätskontrolle der beschriebenen AB0-Blutgruppen-Bestimmung wird Probandenserum zu Testerythrozyten gegeben, deren AB0-Blutgruppe bekannt ist.

Rh-Bestimmung Mit 2 verschiedenen Testseren werden Erythrozyten auf den Rhesusfaktor D untersucht. Auch hier erfolgt eine Serumgegenprobe mit Testerythrozyten, durch welche Antikörper gegen Rhesusfaktor D, also eine vorausgegangene Immunisierung, nachgewiesen werden.

Antikörpersuchtest Zur Unterscheidung von den Isoantikörpern des AB0-Systems, die ohne vorherige Immunisierung durch eine Bluttransfusion vorkommen und deswegen auch als „natürliche" oder „reguläre" Antikörper bezeichnet werden, werden die Antikörper gegen Antigene der anderen Blutgruppensysteme als irreguläre Antikörper bezeichnet. Ihr Vorhandensein ist durch eine vorausgegangene Immunisierung, in der Regel durch eine Bluttransfusion, verursacht und würde bei einer weiteren Bluttransfusion zu einem Transfusionszwischenfall führen können. Um solche Antikörper zu entdecken, werden 2 oder 3 Testerythrozytenproben der Blutgruppe 0, die insgesamt etwa 20–30 klinisch wichtige Blutgruppenantigene tragen, mit Probandenserum inkubiert. Irreguläre, komplette Antikörper in diesem Serum führen zur Agglutination der Testerythrozyten (direkter Coombs-Test). Sog. inkomplette Antikörper werden durch zusätzliche Gabe von Coombs-Serum (tierisches Anti-Human-IgG) nachgewiesen (indirekter Coombs-Test).

Kreuzprobe Vor einer Transfusion wird zusätzlich eine Kreuzprobe durchgeführt:

- Erythrozyten der Blutkonserve werden mit Plasma des vorgesehenen Empfängers **(Major-Test)** und
- Erythrozyten des Empfängers mit Plasma der Konserve **(Minor-Test)** gemischt.

Eine Transfusion darf nur beim Ausbleiben von Agglutinationsreaktionen durchgeführt werden. Dieser Test verringert die Gefahr von Schäden, die durch Fehlbestimmungen der Blutgruppe der Konserve oder des Empfängers sowie durch nicht bestimmte Blutgruppenantigene und Antikörper auftreten können.

Bedside-Test Um Verwechslungen auszuschließen, muss unmittelbar vor einer Transfusion von Erythrozytenkonzentraten (oder anderen Blutbestandteilen) am Krankenbett auf einer kleinen Testkarte die AB0-Blutgruppe des Patienten bestätigt werden (AB0-Identitätstest). Sie muss mit derjenigen des Erythrozytenkonzentrats übereinstimmen.

078 Text: Details der Blutgruppenbestimmung

Klinik Transfusionszwischenfall

Agglutination Bei Transfusion eines AB0-inkompatiblen Erythrozytenkonzentrats, z. B. der Blutgruppe A in einen Patienten mit der Blutgruppe B, reagieren die Anti-A-IgM-Antikörper im Plasma des Empfängers mit dem A-Antigen auf der Oberfläche der Spendererythrozyten und führen zu deren Agglutination. Benachbarte Erythrozytenmembranen werden durch die Antikörper fest miteinander verbunden. Die Agglutinate sind mechanisch so fest, dass sie den Strömungskräften im Gefäßsystem widerstehen und in den kleinen Gefäßen stecken bleiben. Die Erythrozyten können durch Zerreißung von Zellmembranen hämolysieren.

Hämolyse und Schock Eine akute intravaskuläre Hämolyse, die ggf. zu einer Rotfärbung von Plasma und Urin, Fieber und Schüttelfrost führt, beruht hauptsächlich auf der Aktivierung des Komplementsystems durch IgM-Antigen-Komplexe und der Bildung von Membranangriffskomplexen (➢ Kap. 7.2.2, Komplementsystem, Lyse). In dieser Situation ist der Patient durch den sich entwickelnden anaphylaktischen Schock akut lebensgefährdet.

6.5 Blutstillung, Blutgerinnung

Zur Orientierung

Nach Verletzungen von Gefäßen und des umgebenden Gewebes finden komplexe Reparaturvorgänge statt: Die schnelle Blutstillung (1–3 Minuten) beruht auf einer Vasokonstriktion der verletzten Gefäße sowie auf Adhäsion und Aggregation der Thrombozyten. Bei der langsameren Blutgerinnung (6–9 Minuten) wird enzymatisch ein Thrombus durch ein Fibringerüst gebildet. Die Antithrombogenität des Endothels, die Blutströmung selbst und die Fibrinolyse verhindern die spontane Thrombenbildung im unverletzten Gefäßsystem.

Ein Wundverschluss durch möglichst schnelle Deckung eines Gefäßwanddefekts oder einer größeren Verletzung ist lebenswichtig. An solchen Vorgängen sind im Plasma gelöste Faktoren und zelluläre Bestandteile des Blutes entscheidend beteiligt. Die Deckung einer Verletzung lässt sich in folgende Vorgänge unterteilen:

- Die zur schnellen **Blutstillung** führenden Mechanismen der **primären Hämostase** laufen bei lokalen Endotheldefekten innerhalb von Sekunden ab, bei kleineren Gefäßverletzungen in Minuten. Damit wird ein Blutverlust kurzfristig, aber nur vorübergehend verhindert.
- Dieser primäre Verschluss einer Blutungsquelle wird durch die **Blutgerinnung** oder **sekundäre Hämostase** gesichert, die mehrere Minuten benötigt.
- Der endgültige Schluss des Defekts wird erst durch **Reendothelialisierung** der Gefäßwand und schließlich durch **Wundheilung** möglich. Sie kann je nach Größe der Gewebeverletzung Stunden bis Tage dauern.

079 Video: Blutgerinnung

6.5.1 Primäre Hämostase oder „vorläufige" Blutstillung

Nach einer Gefäßverletzung werden 2 Mechanismen der primären Hämostase aktiviert:

- die Vasokonstriktion,
- die Thrombozytenfunktionen.

Vasokonstriktion

Dieser Effekt beruht auf einer Konstriktion der glatten Gefäßmuskulatur und der Aktivierung vasomotorischer Nerven durch die Traumatisierung. Bedeutsam sind ebenso lösliche Mediatoren (Serotonin, ADP, TxA_2, PDGF, Ca^{2+}), die lokal aus dem Gewebe und von Thrombozyten freigesetzt werden.

Thrombozytenfunktionen

Erster Schritt: Thrombozytenadhäsion

Adhäsion der Thrombozyten Die wichtigsten Träger der primären Hämostase sind die Thrombozyten. Als kleinste Zellen des Blutes sind sie am Außenrand des Blutstroms (hydrodynamische Margination) in unmittelbarer Nähe der Gefäßwand konzentriert. Daher können sie sehr schnell auf lokale Wanddefekte des Blutgefäßes reagieren, bei denen die physiologische Bedeckung mit Endothel zerstört (oder hochgradig verändert) ist. Sie verkleben mit den freigelegten subendothelialen Oberflächen und miteinander (Adhäsion) zu einem relativ lockeren und daher nur vorläufigen Verschluss. Für die daran beteiligten Vorgänge sind neben zahlreichen aktivierenden Substanzen auch die lokalen Strömungsbedingungen wichtig. Thrombozyten können Blutungen bei Verletzung kleinerer Gefäße oder bei niedriger Strömungsgeschwindigkeit (wie z. B. in Venen) besonders leicht stoppen.

MERKE

Hauptträger der primären Hämostase sind die Thrombozyten. Sie werden aktiviert, wenn sie auf nichtendotheliale, adhäsive Oberflächen, insbesondere Kollagen der subendothelialen Basalmembran, treffen.

Anheftung an die Gefäßwand Ein Defekt der Gefäßintima, bei dem die subendotheliale Basalmembran freigelegt wird, wird sofort durch einen zunächst einschichtigen Rasen von adhärierenden Thrombozyten gedeckt. Die Anheftung der Thrombozyten an die Gefäßwand wird unter Strömungsbedingungen zunächst durch den von-Willebrand-Faktor (vWF) vermittelt. Der vWF bindet einerseits an subendotheliales Kollagen und andererseits an das Glykoprotein GP Ib/IX der Thrombozyten (➤ Abb. 6.10). Über die Bindung von Kollagen/vWF an GP Ib/IX und GP VI werden intrazelluläre Signale ausgelöst, die zu einer Aktivierung der Thrombozyten und zur Erhöhung der Bindungsstärke weiterer Adhäsionsmoleküle, wie z. B. des ebenfalls an Kollagen bindenden GP Ia/IIa, führen. Diese frühe Aktivierungsphase der Thrombozyten führt zu erhöhter Adhäsivität und zur Bildung von Pseudopodien („shape change").

Fehlende Hemmwirkung des Endothels Die Adhäsion an eine veränderte Intima wird dadurch erleichtert, dass die Hemmwirkung des normalen Endothels auf Thrombozyten infolge des Endotheldefekts entfällt (s. u.).

Thrombozytenaktivierung bei Verletzungen und Entzündungen

Bei Verletzungen mit freiliegendem Kollagen werden die Thrombozyten primär über GP Ib/IX und GP VI aktiviert. Alternativ können Thrombozyten aber auch an intaktem, jedoch aktiviertem Endothel durch Thrombin aktiviert werden. Dies geschieht im Rahmen von Entzündungsreaktionen.

Zweiter Schritt: Thrombozytenaggregation

Reversible Aggregation Durch die Adhäsion wird das Aktivierungsniveau der Thrombozyten weiter erhöht, und sie sezernieren viele verschiedene Mediatoren durch Degranulation (u. a. ADP, Fibrinogen, Fibronectin, vWF) oder Neusynthese (u. a. Thromboxan A_2, plättchenaktivierender Faktor). Diese Mediatoren verstärken sowohl die Anheftung als auch die Thrombozytenaktivierung und führen unter Anlagerung weiterer Thrombozyten zur Aggregation. Die zunächst reversible Aggregation setzt die Expression von GP IIb/IIIa (➤ Tab. 6.8) auf der Thrombozytenoberfläche voraus (➤ Abb. 6.10), welche

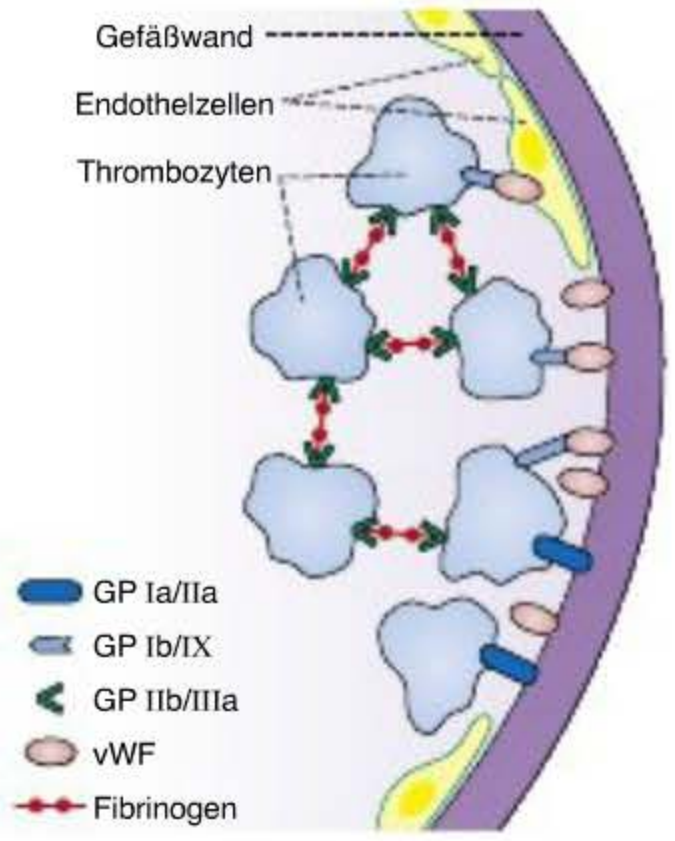


Abb. 6.10 Thrombozytenadhäsion und -aggregation (molekulare Mechanismen). Plättchen können durch GP Ib/IX unter Vermittlung des von-Willebrand-Faktors (vWF) sogar bei strömendem Blut an subendotheliales Kollagen adhärieren. Diese Adhäsion wird sodann über einen weiteren thrombozytären Kollagenrezeptor, GP-Ia/IIa, verstärkt. Weitere Plättchen binden sich mithilfe von GP IIb/IIIa über Fibrinogen an schon adhärierende Thrombozyten und aneinander (Aggregation).

u. a. durch Stimulation mit ADP (u. a. aus adhärierenden Thrombozyten) und Thrombin (aus dem ebenfalls aktivierten Gerinnungssystem, ➤ Kap. 6.5.2) erhöht wird. Aber auch Thromboxan A_2 und der plättchenaktivierende Faktor (PAF) aus den aktivierten Thrombozyten sind hieran im Sinne einer positiven Rückkoppelung beteiligt. Durch Bindung von Fibrinogen an GP IIb/IIIa benachbarter Thrombozyten bilden sich größere Aggregate (➤ Abb. 6.10). Eine verstärkende Wirkung auf die Aggregatbildung hat das aus den α-Granula der Thrombozyten freigesetzte Thrombospondin.

MERKE

Der thrombozytäre Fibrinogenrezeptor GP IIb/IIIa ist wesentlich für die Bildung größerer Thrombozytenaggregate.

Klinik Glanzmann-Thrombasthenie

Die funktionelle Bedeutung des Glykoproteins GP IIb/IIIa wird aus der Symptomatik der sog. Glanzmann-Thrombasthenie deutlich. Bei dieser Erkrankung, die der häufigste angeborene Thrombozytendefekt ist, fehlt GP IIb/IIIa auf der Thrombozytenoberfläche, sodass die fibrinogenvermittelte Aggregation nicht möglich ist. Die Patienten neigen zu Blutungen, besonders der Schleimhäute. Sie haben aber normale Thrombozytenzahlen und eine unauffällige Blutgerinnung.

Von-Willebrand-Syndrom

Ein ähnliches klinisches Bild mit petechialen Blutungen und erhöhter Blutungsneigung besonders der Schleimhäute (bei normaler Thrombozytenzahl) entsteht, wenn zu wenig oder gar kein vWF vorhanden oder er verändert ist. Weil vWF darüber hinaus den Gerinnungsfaktor VIII bindet und dadurch vor Abbau schützt, ist beim von-Willebrand-Syndrom eventuell die PTT etwas verlängert. Während die Glanzmann-Thrombasthenie eine seltene Erkrankung ist, ist das vW-Syndrom mit einer Prävalenz von 1% recht häufig.

Irreversible Aggregation Unter der kombinierten Einwirkung von ADP, Thrombin und anderen aktivierenden Faktoren (➤ Abb. 6.11) wird schließlich die irreversible Aggregation eingeleitet, bei der die Plättchen unter Membranauflösung miteinander verschmelzen. Aus dem Zellinhalt wird neben weiterem ADP auch das vasokonstringierend wirksame Serotonin (5-Hydroxytryptamin) freigesetzt (Release-Reaktion). Außerdem wird aus Phospholipiden der Membran durch Aktivierung der Phospholipase A_2 Arachidonsäure freigesetzt und über den Cyclooxygenase-Weg zu den chemisch instabilen, zyklischen Endoperoxiden PGG_2 und PGH_2 verstoffwechselt. In Thrombozyten wird PGH_2 durch Thromboxansynthase zu Thromboxan A_2 umgesetzt. Thromboxan A_2 verstärkt die irreversible Aggregation erheblich.

MERKE

Positive Rückkoppelungsmechanismen über Freisetzung von ADP, Thrombin u. a. sowie Synthese von Thromboxan A_2 führen in ihrer Summe zur irreversiblen Aggregation.

Viskose Metamorphose Die morphologischen, biochemischen und funktionellen Veränderungen der Thrombozyten, die letztlich zur irreversiblen Aggregation führen, bezeichnet man insgesamt als viskose Metamorphose. Morphologischer Ausdruck des Vorgangs sind:

- die Ausbildung von Pseudopodien („shape change" als Ausdruck der gesteigerten Adhäsivität, reversibel),
- die Degranulierung (mit Freisetzung des Inhalts der Granula),
- die Membranverschmelzung der Thrombozyten (irreversibel).

081 Fall: Blutstillung

Klinik Therapeutische Hemmung der Thrombozytenaggregation

Acetylsalicylsäure (ASS) blockiert irreversibel die Cyclooxygenase und damit die Bildung von Thromboxan A_2. Die Thrombozytenaggregation wird gehemmt. Eine ASS-Behandlung bei sehr niedriger Dosierung (50–100 mg/d) kann daher sinnvoll zur Verminderung des Risikos arterieller Thrombosen eingesetzt werden. Die hierdurch leicht verlängerte Blutungszeit ist im Normalfall bedeutungslos. Ebenso kann die Thrombozytenaggregation durch pharmakologische Blockade der thrombozytären ADP-Rezeptoren (Purinozeptoren) oder von GP IIb/IIIa gehemmt werden. Eine Woche vor Operationen oder Zahnextraktionen sollten diese Medikamente abgesetzt werden, um ein verlängertes Nachbluten zu verhindern.

082 Text: Messung und Beeinflussung der Thrombozytenaggregation

Tab. 6.8 Thrombozytäre Adhäsionsmoleküle (Auswahl).

Adhäsionsmolekül	Bindungspartner	Erkrankung bei Defekt
GP Ia/IIa	Kollagen	
GP IIb/IIIa	Fibrinogen (auch Kollagen, Fibronectin, Vitronectin, von-Willebrand-Faktor, Thrombospondin)	Glanzmann-Thrombasthenie
GP Ib/IX	von-Willebrand-Faktor	Bernard-Soulier-Syndrom
GP VI	Kollagen	

Dritter Schritt: hämostatischer Pfropf

Aus dem vorbeiströmenden Blut werden mehr und mehr Plättchen in das wachsende Aggregat eingefangen („Schneeballeffekt"). Es bildet sich ein hämostatischer Pfropf (weißer Thrombus ohne eingelagerte Erythrozyten), der schließlich ausreichend groß ist, um den Gefäßdefekt abzudichten. Unterstützend wirkt die Vasokonstriktion durch:

- freigesetzte Catecholamine,

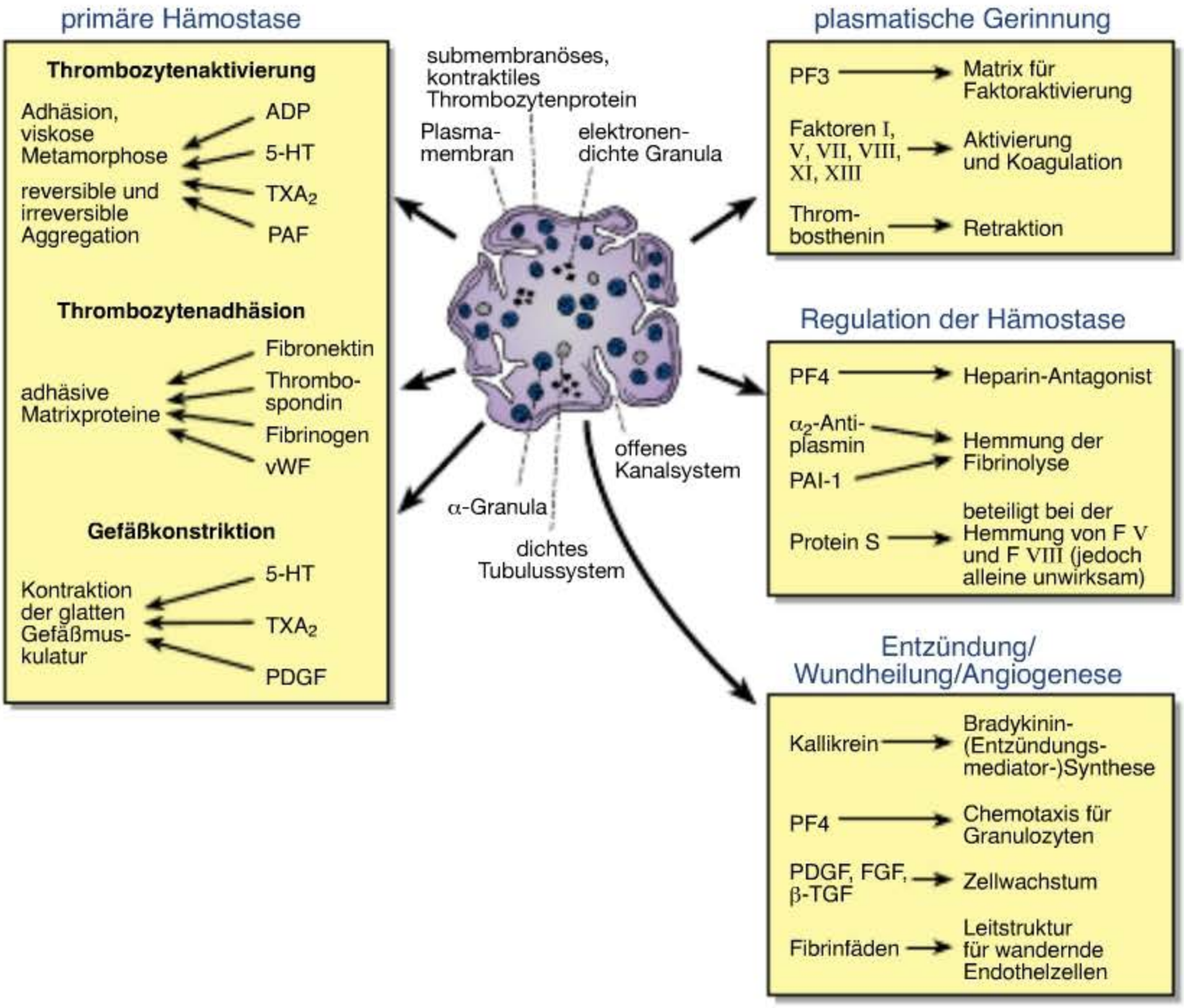


Abb. 6.11 Funktionen der Thrombozyten bei der Blutstillung. Thrombozyten setzen viele verschiedene Inhaltsstoffe frei, nachdem sie durch Oberflächenkontakt mit subendothelialen Strukturen der Gefäßwand oder Fremdoberflächen (z. B. Gefäßprothesen, künstliche Herzklappen) und durch Faktoren des Gerinnungssystems aktiviert wurden. Die Inhaltsstoffe sind in den zahlreichen Organellen des Granulomers, vor allem den α-Granula, den elektronendichten Granula und den Lysosomen gespeichert und an allen Stufen der Blutstillung und Wundheilung beteiligt.

- das aus den Plättchen abgegebene Serotonin, das eine Konstriktion von Gefäßen mit defektem Endothel bewirkt (im Gegensatz zur dilatierenden Wirkung an Blutgefäßen mit unbeschädigtem Endothel).

Vasokonstriktion und Pfropfbildung aus aggregierten Plättchen führen schließlich etwa 1–3 Minuten nach der Verletzung (Blutungszeit) zur Blutstillung.

Klinik Störungen der Thrombozytenzahl und -funktion

Bei einem Mangel (Thrombozytopenie) kann es wie bei einer Funktionsschwäche (Thrombozytopathie) der Thrombozyten spontan zu meist punktförmigen Blutungen in die Haut (Petechien) oder Schleimhaut (Nasenbluten, vaginale Schmierblutung) sowie zu gestörter Blutstillung nach Verletzungen (hämorrhagische Diathese) kommen. Die normale Thrombozytenzahl bei Erwachsenen hat einen Referenzbereich von 177 000 bis 406 000/µl (± 2 Standardabweichungen) und hängt ab von Lebensalter, Geschlecht und Messmethode. Eine **Thrombozytopenie** ist definiert als Thrombozytenzahl < 150 000/µl. Leitsymptome der Thrombozytopenie sind, wie bei Thrombozytenfunktionsstörungen, Petechien und Schleimhautblutungen. Bei weniger als 60 000 Thrombozyten pro Mikroliter treten verstärkte Blutungen nach Verletzungen und Operationen auf, bei weniger als 10 000 kommt es zu spontanen Blutungen. Thrombozytenzahlen über 500 000/µl sind als **Thrombozytose** definiert. Sie entsteht sekundär in Begleitung anderer Erkrankungen wie Infektionen oder maligner Tumoren, aber auch bei körperlicher Anstrengung oder als primäre Thrombozytose bei Stammzelldefekten. Primäre Thrombozytosen können zu Funktionsstörungen der Thrombozyten führen mit Blutungen oder Thrombosen und sind maligne Erkrankungen.

Verhinderung der Thrombozytenaktivierung in intakten Gefäßen

In intakten Gefäßen sorgt eine Reihe von Mechanismen dafür, dass die Thrombozyten nicht aktiviert werden:

- Negative Oberflächenladungen und Heparansulfate in der endothelialen Glykokalix verhindern eine Adhäsion von Thrombozyten.
- Die vom Endothel gebildeten Autakoide EDRF (Endothelium-derived Relaxing Factor, NO) und Prostacyclin (PGI_2) erhöhen die Konzentration von cGMP und cAMP in den Thrombozyten und senken so deren Aktivierbarkeit.

Bei intaktem Endothel wird die Freisetzung von NO und Prostacyclin durch die Blutströmung erhöht. Die mechanische Belastung der Thrombozyten durch die Blutströmung, die zu ihrer Aktivierung führen könnte, wird dadurch kompensiert. An künstlichen Herzklappen ist dies nicht der Fall, hier kommt es zu einer permanenten Aktivierung von Thrombozyten und dadurch auch der Blutgerinnung.

MERKE

Intaktes Endothel verhindert die Thrombozytenaktivierung durch Freisetzung von Substanzen wie NO und Prostacyclin.

080 Video: Thrombozytopenie

6.5.2 Sekundäre Hämostase oder „endgültige" Blutstillung

Der von Thrombozyten gebildete hämostatische Pfropf kann zwar eine „vorläufige" Blutstillung bewerkstelligen, aber eine Gefäßverletzung nicht dauerhaft verschließen. Es kommt daher zu Nachblutungen, wenn nicht ein endgültiger Verschluss durch das **plasmatische Gerinnungssystem** hergestellt wird. Dieses besteht aus zahlreichen Gerinnungsfaktoren (➤ Tab. 6.9), die sich durch enzymatische Spaltung gegenseitig aktivieren oder Kofaktoren bei derartigen Reaktionen sind. Die inaktiven Vorstufen der Gerinnungsfaktoren werden auch als Profaktoren oder Zymogene bezeichnet. Durch Serinproteasen, das sind in diesem Fall bereits aktivierte Gerinnungsfaktoren, werden die Profaktoren durch Abspaltung von Peptiden (limitierte Proteolyse) zu den aktiven Gerinnungsfaktoren. Voraussetzung für den Ablauf der Aktivierungsreaktionen ist im Allgemeinen die Bildung oberflächengebundener Komplexe von Enzymen und Kofaktoren. Als Oberflächen dienen hierbei insbesondere die freigelegte subendotheliale Kollagenmatrix der Gefäßwand und des interstitiellen Gewebes sowie die Zellmembranen von Thrombozyten und Zellen im Gewebe. Endprodukt der Gerinnung ist ein Netzwerk aus Fibrin, dem für

Tab. 6.9 Blutgerinnungsfaktoren.

Faktor	Namen	Biologische Halbwertszeit	Hauptproduktionsort	Vitamin-K-abhängig	Mangelsyndrome
I	Fibrinogen	ca. 5 d	Leber		Afibrinogenämie (angeboren oder bei Verbrauchskoagulopathie)
II	Prothrombin	2–3 d	Leber	ja	Hypoprothrombinämie (Vitamin-K-Mangel oder bei Verbrauchskoagulopathie)
III	Tissue Factor, TF, Gewebsthromboplastin	kurz	verschiedene Zellsorten		
IV	ionales Calcium				
V	Proakzelerin	ca. 1 d	Leber		Parahämophilie (angeboren)
VI	entspricht Va				
VII	Prokonvertin	5 h	Leber	ja	Hypoprokonvertinämie (angeboren, Vitamin-K-Mangel)
VIII	antihämophiler Faktor A	15 h	?		Hämophilie A (angeboren, X-chromosomal-rezessiv vererbt)
vWF	von-Willebrand-Faktor (im Plasma Trägerprotein für Faktor VIII, dessen Abbau dadurch verzögert wird)	1 d	Endothel, Megakaryozyten		von-Willebrand-Syndrom (erworben oder autosomal-dominant vererbt)
IX	antihämophiler Faktor B (Christmas-Faktor)	20 h	Leber	ja	Hämophilie B (angeboren, X-chromosomal-rezessiv vererbt)
X	Stuart-Prower-Faktor	2 d	Leber	ja	Faktor-X-Mangel (angeboren)
XI	Plasmathromboplastin Antecedent (PTA)	2 d	?		PTA-Mangel (angeboren oder bei Verbrauchskoagulopathie)
XII	Hageman-Faktor	2 d	?		Hageman-Syndrom führt eher zu Störungen der Fibrinolyse (angeboren oder bei Verbrauchskoagulopathie)
XIII	fibrinstabilisierender Faktor	ca. 5 d	Megakaryozyten		Faktor-XIII-Mangel

die mechanische Festigkeit des gebildeten Thrombus entscheidenden Faserstoff.

Erster Schritt: Thrombinbildung

In vitro

Die Aktivierungsschritte der Gerinnungsfaktoren, durch die Fibrin gebildet wird, laufen *in vitro*, d. h. bei der laborchemischen Untersuchung, über 2 alternative Kaskaden ab, die man als exogenen und endogenen Weg des Gerinnungssystems bezeichnet.

Endogener Weg Der endogene Weg verläuft in den folgenden Schritten:

- Der Faktor XII wird durch Kontakt mit fremden Oberflächen im Komplex mit hochmolekularem Kininogen (HMWK, High Molecular Weight Kininogen), Präkallikrein (PK) und Kallikrein (K) aktiviert (Kontaktaktivierungssystem, ➤ Abb. 6.12). Dies kann an kollagenen Oberflächen *(in vivo)* oder an Glas *(in vitro)* geschehen.
- Der aktivierte Faktor XIIa stimuliert seinerseits proteolytisch den Faktor XI und dieser den Faktor IX.
- Dieser bildet mit aktiviertem Faktor VIII, Phospholipiden (PL) aus der Membran aktivierter Thrombozyten („Plättchenfaktor 3", PF3) und Ca^{2+} einen Komplex (Faktor-X-Aktivatorkomplex oder endogene Tenase), der den Faktor X zu Xa aktiviert. Damit ist der gemeinsame Weg der Blutgerinnung erreicht.

Laborchemische Testung des endogenen Wegs Der endogene Weg (und der gemeinsame Weg) wird mit der partiellen Thromboplastinzeit (PTT) laborchemisch überprüft. Für die Aktivierung werden spezielle negativ geladene Partikeloberflächen (z. B. Kaolin) verwendet.

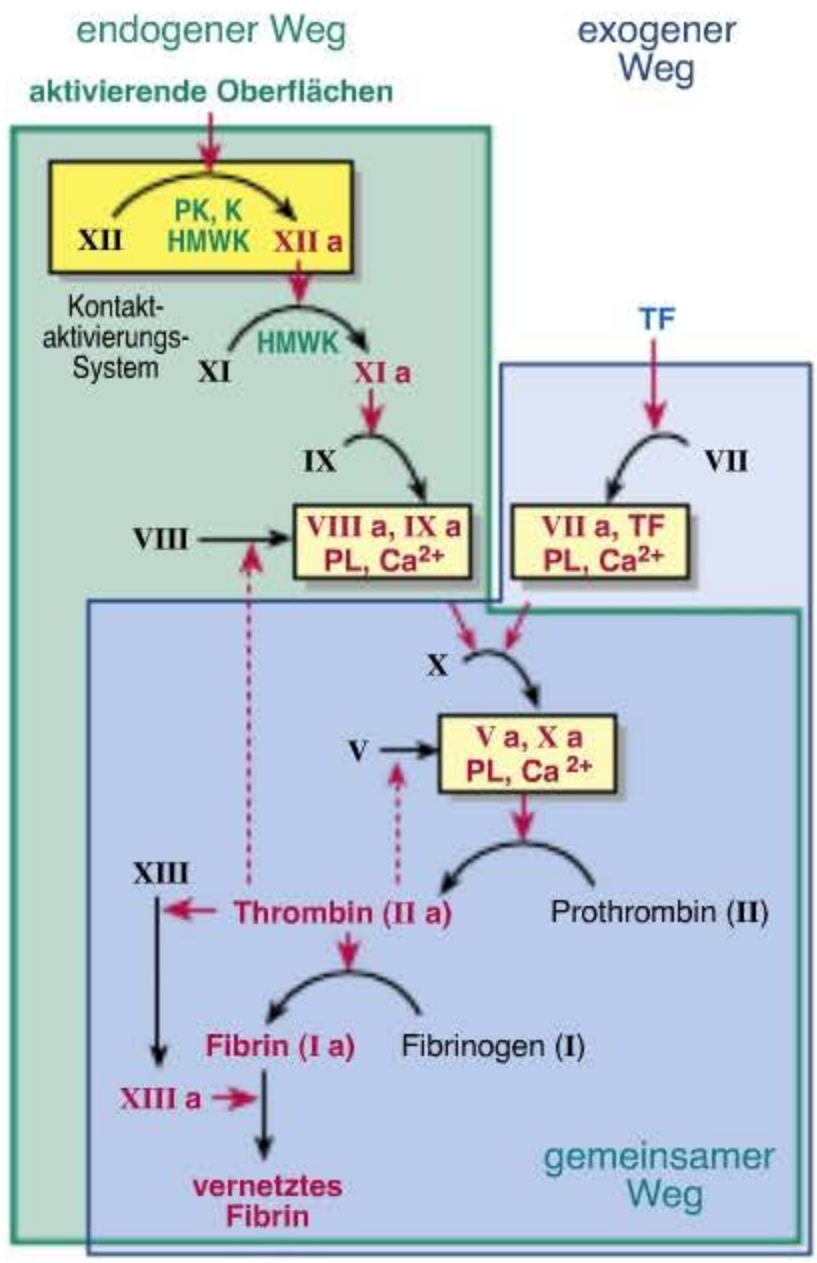


Abb. 6.12 Blutgerinnung in vitro (Schema). Linien umschließen die Bereiche der Gerinnung, die mit den laborchemischen Tests PTT (grün; partielle Thromboplastinzeit) und Quick (blau; Thromboplastinzeit) untersucht werden können. Aktivierende Faktoren sind rot gekennzeichnet. TF = Tissue Factor, HMWK = High Molecular Weight Kininogen, PK = Präkallikrein, K = Kallikrein, PL = Phospholipidoberflächen, überwiegend an aktivierten Thrombozyten. Thrombin aktiviert im Sinne einer positiven Rückkoppelung vorgeschaltete Faktoren, besonders V und VIII (gestrichelte Pfeile).

Klinik PTT-Verlängerung

Bei der Interpretation der PTT muss bedacht werden, dass dieser Test sowohl den endogenen als auch den gemeinsamen Weg (s. u.) des Gerinnungssystems erfasst. Eine verlängerte PTT kann daher viele Ursachen und dementsprechend unterschiedliche Bedeutung für den Patienten haben. Beispielsweise verlängern isolierte Störungen des Kontaktaktivierungssystems die PTT erheblich *(in vitro)*, die Patienten *(in vivo)* weisen jedoch keine erhöhte Blutungsneigung auf, weil die Gerinnung in vivo normalerweise über den exogenen Weg gestartet wird (s. u.).

MERKE

Endogener Weg: Kontaktaktivierung; Faktoren XII, XI, IX, VIII, Überprüfung durch die PTT.

Exogener Weg Der exogene Weg verläuft über nur einen Aktivierungsschritt: Ein Gewebefaktor (Tissue Factor, TF, Gewebsthromboplastin, Faktor III) bindet aktivierten Faktor VII (VIIa), dessen proteolytische Aktivität in dem entstehenden Komplex überhaupt erst wirksam wird. Der TF ist der einzige Gerinnungsfaktor, der ein integrales Membranprotein ist und nur in sehr niedriger Konzentration im Blut zirkuliert. Daraus ist die Bezeichnung exogener Weg entstanden. Der aktivierte Faktor VIIa bildet mit TF, PL und Ca^{2+} einen Faktor-X-Aktivatorkomplex (exogene Tenase) und aktiviert den Faktor X zu Xa, womit der gemeinsame Weg der Blutgerinnung erreicht ist.

Laborchemische Testung des exogenen Wegs Der exogene Weg (und der gemeinsame Weg) der Blutgerinnung wird laborchemisch mit dem Quick-Test untersucht, bei dem einer Probe von Blutplasma TF zugegeben und die Gerinnungszeit gemessen wird.

083 Video: Hämophilie

MERKE

Exogener Weg: Aktivierung von Faktor VII durch TF, Überprüfung durch den Quick-Wert.

Gemeinsamer Weg Durch Aktivierung des Faktors X münden beide Wege in einen gemeinsamen Weg ein:

- Faktor Xa bildet einen Komplex mit Ca^{2+} auf Phospholipidoberflächen. Anlagerung von Faktor Va erhöht die Aktivität des Komplexes dramatisch. Der gesamte wirksame Komplex aus aktivierten Gerinnungsfaktoren wird auch als Thromboplastin oder als Prothrombinaktivator bezeichnet.
- Thromboplastin spaltet Prothrombin (Faktor II) zu Thrombin (IIa).
- Thrombin aktiviert wiederum die Faktoren XI, VIII und V und fördert damit seine eigene Bildung aus Prothrombin (Rückkoppelungsverstärkung, gestrichelte Pfeile in ➤ Abb. 6.12).

Laborchemische Testung des gemeinsamen Wegs Störungen des gemeinsamen Wegs werden sowohl durch den Quick-Test als auch durch die PTT diagnostiziert.

Klinik Mangel an Blutgerinnungsfaktoren

Die unterschiedlichen Mechanismen zur Aktivierung von Faktor X über den endogenen und den exogenen Weg sind Grundlage für das Verständnis der Gerinnungstests. Sie entsprechen jedoch nicht genau den Vorgängen, die im Körper bei der Blutgerinnung ablaufen bzw. können die Aktivierung der Gerinnung im Organismus nicht umfassend erklären:

- Patienten, denen Komponenten des Kontaktaktivierungssystems (Faktor XII, HMWK, PK) fehlen, zeigen keine Blutungsneigung (aber eine stark verlängerte PTT).
- Ein Mangel an Faktor XII führt sogar zu einer erhöhten Thromboseneigung, was auf die Bedeutung von aktiviertem Faktor XII (XIIa) und anderen Faktoren des Kontaktaktivierungssystems (Kallikrein) für die Fibrinolyse zurückzuführen ist (➤ Abb. 6.14).
- Ein Mangel an Faktor XI führt kaum zu spontaner Blutungsneigung, jedoch zu evtl. heftigen postoperativen Blutungen.
- Ein Mangel der Faktoren VIII und IX führt dagegen zu ausgeprägten Gerinnungsstörungen, die als **Hämophilie A** (VIII-Mangel) und B (IX-Mangel) bezeichnet werden.

In vivo

Tissue Factor Im Organismus ist der Tissue Factor (TF) entscheidend (➤ Abb. 6.13) für die Auslösung von Thrombinbildung und Gerinnung. TF ist ein integrales Membranlipoprotein, das konstitutiv auf der Oberfläche von Zellen, z. B. der Adventitia der Gefäße, vorhanden ist und von Endothelzellen, Monozyten und Thrombozyten bei Aktivierung exprimiert wird. TF bildet mit VIIa einen membrangebundenen Komplex. Dieser Komplex kann effektiv weiteren VII zu VIIa aktivieren und so – in Anwesenheit von TF – seine eigene Bildung fördern (positive Rückkoppelung). Durch Autokatalyse von Faktor VII steht zum Start dieser Reaktion immer ein geringer Anteil (ca. 1%) von VIIa zur Verfügung. Der Komplex aus TF und VIIa kann nun einerseits direkt oder indirekt über die Aktivierung von Faktor IX Faktor X zu Xa umwandeln. Hierbei werden jeweils membranassoziierte Enzymkomplexe unter Beteiligung weiterer Gerinnungsfaktoren und Ca^{2+} gebildet.

In vivo beginnt die Gerinnung physiologischerweise immer mit TF und schließt in ihren Ablauf sämtliche Gerinnungsfaktoren (mit Ausnahme des Kontaktaktivierungssystems) ein. Es ist daher sinnlos, exogenen und endogenen Weg der Blutgerinnung getrennt zu betrachten. Lediglich im Reagenzglas (PTT) oder in pathophysiologischen Situationen kann die Gerinnung bei Faktor XII beginnen. Nur dann ist es zur Interpretation der Befunde hilfreich, sich einen endogenen Weg vorzustellen, als würde er unabhängig vom exogenen Weg existieren.

Thrombin Die Aktivierung von Faktor X führt zu einer ersten Bildung von Thrombin. Da die Wirkung von TF/VIIa nach kurzer Zeit durch den endothelialen TFPI (Tissue Factor Pathway Inhibitor) blockiert wird, hängt das weitere Fortschreiten der Gerinnung entscheidend von der Aktivierung der Faktoren VIII und V – und in geringem Maße des Faktors XI – durch das schon gebildete Thrombin ab. Erst diese positive Rückkoppelung sorgt für eine anhaltende und ausreichende Bildung von Thrombin.

MERKE

Einmal gebildetes Thrombin aktiviert insbesondere die Faktoren VIII und V, aber auch XI im Sinne einer positiven Rückkoppelung.

Klinik Kontaktaktivierungssystem

Die funktionelle Rolle des Kontaktaktivierungssystems in vivo ist nicht eindeutig geklärt, es hat aber eine Bedeutung für Fibrinolyse, Wundheilung, Synthese von Bradykinin und Komplementaktivierung. Außerdem ist es an Gerinnungsvorgängen an künstlichen Oberflächen wie Gefäßprothesen, künstlichen Herzklappen oder extrakorporalen Zirkulationssystemen beteiligt. Durch solche künstlichen Oberflächen können daher Gerinnung, Fibrinolyse und Entzündungsreaktionen zugleich aktiviert werden. Alle 3 Effekte lassen sich mit einem körpereigenen Hemmstoff des Kontaktaktivierungssystems, dem C1-Inhibitor (➤ Kap. 7.2.2), der auch klinisch einsetzbar, aber sehr teuer ist, verhindern.

Zweiter Schritt: Fibrinbildung

Thrombin spaltet aus dem langkettigen **Fibrinogen (I)** die beiden Fibrinopeptide A und B ab. So entstehen zunächst noch lösliche Fibrinmonomere, die zu **Fibrin (Ia)** polymerisieren und faserige Strukturen bilden, die zu einer Gelierung des Plasmas führen. Die Polymerisation wird durch Strukturen der Umgebung gefördert, und die Fibrinfäden binden schnell an benachbarte Gewebestrukturen oder Zelloberflächen.

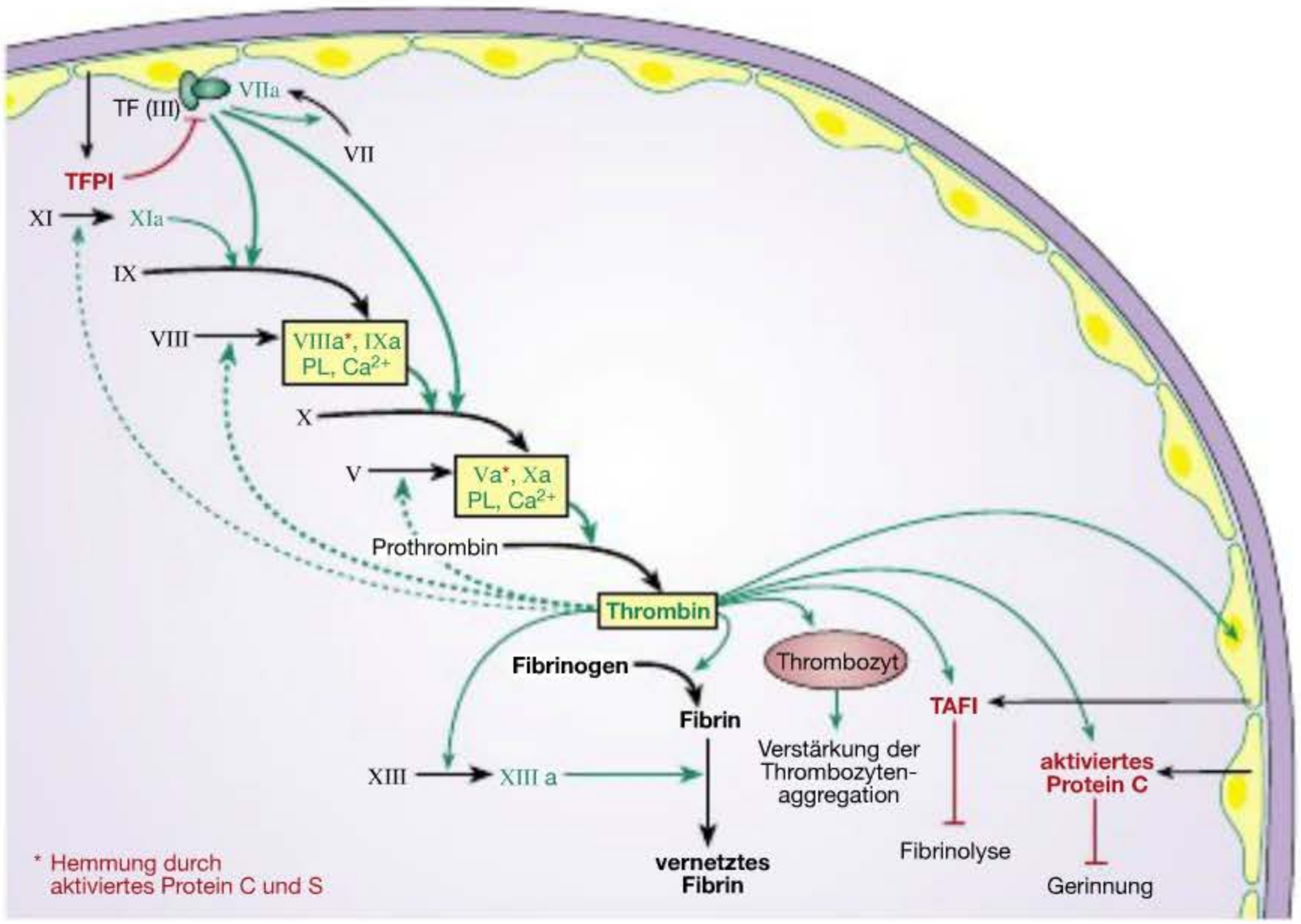


Abb. 6.13 Aktivierung des Gerinnungssystems *in vivo*. Das Gerinnungssystem wird durch einen Komplex von TF (Tissue Factor) und Faktor VIIa an der Membran nichtvaskulärer Zellen (oder aktivierter Endothelzellen, subendothelialer Zellen, Monozyten, Thrombozyten) aktiviert. Dieser Weg wird anschließend durch TFPI (Tissue Factor Pathway Inhibitor) blockiert. Die Fortsetzung der Gerinnung ist auf die Aktivierung der Faktoren VIII und V durch das schon gebildete Thrombin angewiesen; PL = Phospholipidoberflächen, TAFI = thrombinaktivierter Fibrinolyseinhibitor, grüne Linien zeigen positive Rückkoppelung an, gestrichelt sind sie im Falle einer Rückwärtswirkung, durchgezogen bei Vorwärtswirkungen.

Dritter Schritt: Thrombusbildung und Retraktion

Bildung des roten Thrombus Die faserigen Fibrinpolymere werden durch aktivierten Faktor XIII, eine Transglutaminase, durch Einfügen kovalenter Bindungen verfestigt. Seine Wirkung wird durch Thrombin sowie subendotheliales Fibronectin an den Defekträndern aktiviert. Das zuvor noch lösliche Fibrin ($Fibrin_S$) wird dadurch unlöslich ($Fibrin_I$). Fibrinfäden vernetzen sich mit den zwischen ihnen gefangenen Blutzellen zu einem Maschenwerk, dem gemischten oder roten Thrombus. Er verschließt das eröffnete Gefäß, indem er an dessen Rändern fest anhaftet und sie durch Retraktion zusammenzieht. Für diese Retraktion ist eine von den Thrombozyten während der viskösen Metamorphose freigesetzte ATPase, das Thrombosthenin, erforderlich.

Weiße Thromben Ein Thrombus ist nicht rot, sondern weiß, wenn die Gerinnung so verlangsamt ist, dass sie infolge der schnelleren Sedimentation der Erythrozyten in praktisch zellfreiem Plasma stattfindet. Dies kann bei postmortaler Gerinnung in Gefäßen mit relativ ungeschädigten Wänden der Fall sein. Auch der Thrombozytenpfropf der primären Hämostase ist ein weißer Thrombus.

MERKE

Die Blutgerinnung oder sekundäre Hämostase führt zu einem stabilen, roten Thrombus aus polymerisiertem Fibrin. Sie wird in vivo durch den TF (Tissue Factor) gestartet und bezieht alle Gerinnungsfaktoren mit Ausnahme des Kontaktaktivierungssystems (XII, PK, K, HMWK) ein.

Wechselbeziehungen zur Thrombozytenaktivierung

Thrombin Das bei der plasmatischen Gerinnung gebildete Thrombin spaltet nicht nur Fibrinogen, sondern wirkt am Ort seiner Bildung auch auf die adhärierenden Thrombozyten ein und verstärkt deren irreversible Aggregation. Die Plättchenaggregation wird gefördert durch den von-Willebrand-Faktor, der unter Thrombineinwirkung auf der Oberfläche selbst intakter Endothelzellen sezerniert wird. Damit können sich Plättchen auch auf den benachbarten Endothelzellen, nicht nur an den freigelegten Kollagenstrukturen anheften (➤ Abb. 6.10).

Thrombozyten Die Plättchenaggregation wirkt durch die Bereitstellung phospholipidhaltiger Oberflächen aktivierter Thrombozyten (Plättchenfaktor 3, PF3), die insbesondere für die Thrombinbildung wichtig sind, unterstützend auf die Gerinnung. Ferner sezernieren die Thrombozyten bei Aggregation aus den α-Granula neben Thrombospondin auch die Gerinnungsfaktoren I (Fibrinogen), V und VIII und synthetisieren mithilfe verbliebener Reste von mRNA Faktor XIII. Ebenfalls aus α-Granula setzen die Thrombozyten α_2-Antiplasmin frei, das deswegen innerhalb eines Thrombus in so hoher Konzentration vorhanden ist, dass es die Fibrinolyse zunächst inhibiert. Mit der Zeit fällt die Konzentration von α_2-Antiplasmin im Thrombus ab, und er wird aufgelöst.

Primäre und sekundäre Hämostase haben nicht nur untereinander, sondern auch zu den sich anschließenden Vorgängen der endgültigen Defektsicherung und Wundheilung enge funktionelle Beziehungen. Hierbei kommt vor allem den Thrombozyten eine zentrale Rolle zu (➔ Abb. 6.11).

Klinik Gerinnungsstörungen

Hämophilie Bei Störungen der Gerinnungsfähigkeit des Blutes (Hämophilie A bei Mangel von Faktor VIII, Hämophilie B bei Mangel von Faktor IX) ist die Blutungszeit normal. Es kommt jedoch zu Nachblutungen, die besonders in dehnbaren Geweben (z. B. Unterhaut) und präformierten Räumen (z. B. Gelenkhöhlen) ein erhebliches Ausmaß annehmen können.

Vitamin-K-Mangel Die Synthese von Prothrombin (II) und anderen Gerinnungsfaktoren (VII, IX, X, Protein C, Protein S) in der Leber ist vom Vorhandensein von Vitamin K als wichtigem Kofaktor der γ-Carboxylierung abhängig. Bei Lebererkrankungen, Vitamin-K-Mangel durch eine die Darmflora schädigende Therapie mit Antibiotika oder bei Mangel an Galleflüssigkeit, die für die Resorption des fettlöslichen Vitamins K wichtig ist, sowie bei Neugeborenen können daher Gerinnungsstörungen mit Blutungsneigung auftreten.

Verbrauchskoagulopathie Bei der Verbrauchskoagulopathie (DIC = disseminierte intravasale Gerinnung) führt eine übermäßig hohe Gerinnungsaktivität zu einem oft viele Faktoren betreffenden Mangelzustand und zu starken Blutungen. Ursache ist häufig (z. B. im Verlauf einer Sepsis) die Expression von TF auf aktivierten, im peripheren Blut zirkulierenden Monozyten. Damit ist die Initiierung der Gerinnung nicht mehr lokalisiert, sondern disseminiert. Hinzu kommt, dass von aktivierten Monozyten gebildeter TNFα Endothelzellen so stimuliert, dass sie ihrerseits TF und PAI-1 (Plasminogenaktivator-Inhibitor 1), jedoch weniger TFPI und Thrombomodulin freisetzen. Durch die entstehende DIC wird Thrombin im Überschuss im Plasma produziert. Zu seiner Inaktivierung wird Antithrombin zunehmend verbraucht. Die überschießende und im Gefäßsystem disseminierte Gerinnungsaktivität wird durch Aktivierung der Fibrinolyse kompensiert, sodass sich schließlich die Faktoren beider Systeme gegenseitig verbrauchen.

In den entsprechenden klinischen Situationen ist es wichtig, die Möglichkeit einer DIC in Betracht zu ziehen. Laborchemisch lässt sie sich nur durch eine Verlaufsbeobachtung verifizieren: Thrombozyten, Fibrinogen und Antithrombin werden verbraucht, dagegen steigt die Konzentration von Fibrinopeptid A, Thrombin-Antithrombin-Komplex und Fibrinmonomeren an. Solange noch keine Blutungen bestehen, muss die überschießende Gerinnungsneigung bei diesem lebensbedrohlichen Zustand z. B. mit Heparin behandelt werden, welches nicht nur die Aktivität von Antithrombin erhöht, sondern auch die Expression eines löslichen TFPI induziert. Außerdem müssen die verbrauchten Gerinnungsfaktoren sowie die Gerinnungshemmer aktiviertes Protein C und Antithrombin durch Infusion mit besonderen Faktorenkonzentraten ersetzt werden.

6.5.3 Gerinnungshemmung

Das normale Gefäßendothel ist **antithrombogen.** Diese Wirkung beruht darauf, dass Glykoproteine der endothelialen Glykokalix sowohl die lokale Anheftung von Blutplättchen als auch die Aktivierung von kontaktsensiblen Gerinnungsfaktoren unterdrücken, und das Endothel gerinnungshemmende Substanzen sezerniert.

Zu den antithrombogenen Oberflächenmolekülen gehören Antithrombin III, α_2-Makroglobulin (beides Inhibitoren von Serinproteasen), Thrombomodulin und Protein C, eine Serinprotease, die Faktor Va und VIIIa degradiert. Sie kommen bis auf Thrombomodulin auch im Plasma vor.

- **Antithrombin III,** das zu einem großen Teil an der Endotheloberfläche an Heparansulfat gebunden ist, hemmt als ein Serinproteaseinhibitor viele aktivierte Gerinnungsfaktoren des endogenen, exogenen und gemeinsamen Wegs. Es vermindert die Aktivierung und Wirkung von Thrombin, insbesondere dann, wenn es an Heparin gebunden ist (das aus basophilen Granulozyten oder Mastzellen stammt, aber auch vom Endothel freigesetzt wird).
- **Protein C und Thrombomodulin:** Das Endothel exprimiert an seiner luminalen Oberfläche Thrombomodulin, an welches Thrombin gebunden werden kann. An Thrombomodulin gebundenes Thrombin ändert seine Substratspezifität, es spaltet nicht mehr bevorzugt Fibrinogen, sondern Protein C. Das dadurch aktivierte Protein C (aPC) degradiert durch Proteolyse die Gerinnungsfaktoren Va und VIIIa, fördert aber auch die Fibrinolyse, indem es PAI-1 hemmt, sodass sich die Konzentration von Plasminogenaktivatoren im Plasma erhöht. Die Wirkung von aPC wird durch Bindung an Protein S („S" steht für „Seattle", den Ort der Erstbeschreibung) erhöht. Der Komplex aus aPC und Protein S wird an einen Protein-S-Rezeptor gebunden, der sich auf Thrombozytenmembranen befindet, und so im Bereich von Thromben konzentriert.

Thrombozyten Die Plättchenaggregation wirkt durch die Bereitstellung phospholipidhaltiger Oberflächen aktivierter Thrombozyten (Plättchenfaktor 3, PF3), die insbesondere für die Thrombinbildung wichtig sind, unterstützend auf die Gerinnung. Ferner sezernieren die Thrombozyten bei Aggregation aus den α-Granula neben Thrombospondin auch die Gerinnungsfaktoren I (Fibrinogen), V und VIII und synthetisieren mithilfe verbliebener Reste von mRNA Faktor XIII. Ebenfalls aus α-Granula setzen die Thrombozyten α_2-Antiplasmin frei, das deswegen innerhalb eines Thrombus in so hoher Konzentration vorhanden ist, dass es die Fibrinolyse zunächst inhibiert. Mit der Zeit fällt die Konzentration von α_2-Antiplasmin im Thrombus ab, und er wird aufgelöst.

Primäre und sekundäre Hämostase haben nicht nur untereinander, sondern auch zu den sich anschließenden Vorgängen der endgültigen Defektsicherung und Wundheilung enge funktionelle Beziehungen. Hierbei kommt vor allem den Thrombozyten eine zentrale Rolle zu (➔ Abb. 6.11).

Klinik Gerinnungsstörungen

Hämophilie Bei Störungen der Gerinnungsfähigkeit des Blutes (Hämophilie A bei Mangel von Faktor VIII, Hämophilie B bei Mangel von Faktor IX) ist die Blutungszeit normal. Es kommt jedoch zu Nachblutungen, die besonders in dehnbaren Geweben (z. B. Unterhaut) und präformierten Räumen (z. B. Gelenkhöhlen) ein erhebliches Ausmaß annehmen können.

Vitamin-K-Mangel Die Synthese von Prothrombin (II) und anderen Gerinnungsfaktoren (VII, IX, X, Protein C, Protein S) in der Leber ist vom Vorhandensein von Vitamin K als wichtigem Kofaktor der γ-Carboxylierung abhängig. Bei Lebererkrankungen, Vitamin-K-Mangel durch eine die Darmflora schädigende Therapie mit Antibiotika oder bei Mangel an Galleflüssigkeit, die für die Resorption des fettlöslichen Vitamins K wichtig ist, sowie bei Neugeborenen können daher Gerinnungsstörungen mit Blutungsneigung auftreten.

Verbrauchskoagulopathie Bei der Verbrauchskoagulopathie (DIC = disseminierte intravasale Gerinnung) führt eine übermäßig hohe Gerinnungsaktivität zu einem oft viele Faktoren betreffenden Mangelzustand und zu starken Blutungen. Ursache ist häufig (z. B. im Verlauf einer Sepsis) die Expression von TF auf aktivierten, im peripheren Blut zirkulierenden Monozyten. Damit ist die Initiierung der Gerinnung nicht mehr lokalisiert, sondern disseminiert. Hinzu kommt, dass von aktivierten Monozyten gebildeter TNFα Endothelzellen so stimuliert, dass sie ihrerseits TF und PAI-1 (Plasminogenaktivator-Inhibitor 1), jedoch weniger TFPI und Thrombomodulin freisetzen. Durch die entstehende DIC wird Thrombin im Überschuss im Plasma produziert. Zu seiner Inaktivierung wird Antithrombin zunehmend verbraucht. Die überschießende und im Gefäßsystem disseminierte Gerinnungsaktivität wird durch Aktivierung der Fibrinolyse kompensiert, sodass sich schließlich die Faktoren beider Systeme gegenseitig verbrauchen.

In den entsprechenden klinischen Situationen ist es wichtig, die Möglichkeit einer DIC in Betracht zu ziehen. Laborchemisch lässt sie sich nur durch eine Verlaufsbeobachtung verifizieren: Thrombozyten, Fibrinogen und Antithrombin werden verbraucht, dagegen steigt die Konzentration von Fibrinopeptid A, Thrombin-Antithrombin-Komplex und Fibrinmonomeren an. Solange noch keine Blutungen bestehen, muss die überschießende Gerinnungsneigung bei diesem lebensbedrohlichen Zustand z. B. mit Heparin behandelt werden, welches nicht nur die Aktivität von Antithrombin erhöht, sondern auch die Expression eines löslichen TFPI induziert. Außerdem müssen die verbrauchten Gerinnungsfaktoren sowie die Gerinnungshemmer aktiviertes Protein C und Antithrombin durch Infusion mit besonderen Faktorenkonzentraten ersetzt werden.

6.5.3 Gerinnungshemmung

Das normale Gefäßendothel ist **antithrombogen.** Diese Wirkung beruht darauf, dass Glykoproteine der endothelialen Glykokalix sowohl die lokale Anheftung von Blutplättchen als auch die Aktivierung von kontaktsensiblen Gerinnungsfaktoren unterdrücken, und das Endothel gerinnungshemmende Substanzen sezerniert.

Zu den antithrombogenen Oberflächenmolekülen gehören Antithrombin III, α_2-Makroglobulin (beides Inhibitoren von Serinproteasen), Thrombomodulin und Protein C, eine Serinprotease, die Faktor Va und VIIIa degradiert. Sie kommen bis auf Thrombomodulin auch im Plasma vor.

- **Antithrombin III,** das zu einem großen Teil an der Endotheloberfläche an Heparansulfat gebunden ist, hemmt als ein Serinproteaseinhibitor viele aktivierte Gerinnungsfaktoren des endogenen, exogenen und gemeinsamen Wegs. Es vermindert die Aktivierung und Wirkung von Thrombin, insbesondere dann, wenn es an Heparin gebunden ist (das aus basophilen Granulozyten oder Mastzellen stammt, aber auch vom Endothel freigesetzt wird).
- **Protein C und Thrombomodulin:** Das Endothel exprimiert an seiner luminalen Oberfläche Thrombomodulin, an welches Thrombin gebunden werden kann. An Thrombomodulin gebundenes Thrombin ändert seine Substratspezifität, es spaltet nicht mehr bevorzugt Fibrinogen, sondern Protein C. Das dadurch aktivierte Protein C (aPC) degradiert durch Proteolyse die Gerinnungsfaktoren Va und VIIIa, fördert aber auch die Fibrinolyse, indem es PAI-1 hemmt, sodass sich die Konzentration von Plasminogenaktivatoren im Plasma erhöht. Die Wirkung von aPC wird durch Bindung an Protein S („S" steht für „Seattle", den Ort der Erstbeschreibung) erhöht. Der Komplex aus aPC und Protein S wird an einen Protein-S-Rezeptor gebunden, der sich auf Thrombozytenmembranen befindet, und so im Bereich von Thromben konzentriert.

Partielle Thromboplastinzeit (PTT)

Sie wird nach Zugabe von aktivierenden negativ geladenen Oberflächen (Kaolin), Thrombozytenextrakten (Phospholipidoberflächen, PF3) und $CaCl_2$ bestimmt. Der Test dient der Prüfung des endogenen Weges, besonders der Antihämophilie-Faktoren VIII und IX sowie des gemeinsamen Weges (Normalwert 25–38 s).

Protein-C-Aktivierungszeit

Für denselben Patienten wird das Ergebnis einer PTT verglichen mit einer zweiten PTT in Anwesenheit von aktiviertem Protein C. Mit aktiviertem Protein C ist die Zeit bis zum Auftreten eines Fibrinfadens normalerweise mindestens doppelt so lang. Besteht eine Protein-C-Resistenz, bleibt diese Verlängerung aus.

MERKE

Mit dem Quick-Test und INR werden der exogene Weg des Gerinnungssystems und eine Cumarintherapie, mit der PTT der endogene Weg des Gerinnungssystems und eine Heparintherapie oder die Substitution mit Antihämophilie-Faktoren kontrolliert. Der gemeinsame Weg wird durch beide Tests erfasst.

Klinik Aussagekraft von Quick-Wert und PTT

Der Quick-Wert und die PTT erlauben eine erste Eingrenzung der möglichen Ursache einer Gerinnungsstörung sowie die Kontrolle einer Behandlung mit Antikoagulanzien. So ist z. B. bei Hämophilie die PTT erhöht, der Quick-Wert hingegen normal. Nach Gabe von Vitamin-K-Antagonisten sinkt zunächst der Quick-Wert, nach längerer Behandlung ist auch die PTT verlängert.

Die Aktivität einzelner zu prüfender Gerinnungsfaktoren in einer Plasma- bzw. Blutprobe wird in der Regel gemessen, indem man die Zeit bis zum Auftreten der Gerinnung nach Zugabe aller anderen erforderlichen Faktoren bestimmt.

6.5.5 Fibrinolyse

Das System der Fibrinolyse ist dem Gerinnungssystem im Aufbau und in einigen Teilkomponenten ähnlich.

Aktivierung Aus Endothelzellen werden Aktivatoren und Proaktivatoren der Fibrinolyse freigesetzt, insbesondere **tPA** (Tissue Plasminogen Activator) und Pro-Urokinase. Die Pro-Urokinase wird durch Plasmaaktivatoren zu aktiver **Urokinase** umgesetzt. Zu den Plasmaaktivatoren gehören der Faktor XIIa und Kallikrein, also Komponenten des klassischen Kontaktaktivierungssystems der Gerinnung. Da es bei Mangel von Faktor XII nicht zu Blutungen, wohl aber zu einer erhöhten Thromboseneigung kommt, scheint dieses System *in vivo* primär ein Aktivierungssystem der Fibrinolyse zu sein. tPA und Urokinase konvertieren inaktives Plasminogen, ein Plasmaprotein, das in entstehenden Thromben in erheblicher Menge gebunden wird, zu **Plasmin** (➔ Abb. 6.14).

Thrombusauflösung Plasmin, eine Protease, spaltet vom Fibringerüst sog. **Fibrinspaltprodukte** (fibrin degradation products, FDP) ab und löst den Thrombus vollständig auf. Die Gerinnungsfähigkeit des Blutes wird durch Plasmin vermindert: Es spaltet einerseits eine Reihe von Gerinnungsfaktoren, z. B. Prothrombin, andererseits konkurriert es mit dem aktiven Thrombin, indem es die sich bildenden Fibrinfäden wieder zerstört. Darüber hinaus hemmen FDP die Fibrinbildung, weil sie anstelle von Fibrinogen an Thrombin gebunden werden.

Klinik Fibrinolyseaktivität und therapeutische Thrombolyse

Fibrinolyseaktivität In einigen Geweben, so z. B. in der Uterusmuskulatur, findet sich eine außergewöhnlich hohe Fibrinolyseaktivität. Gewebsaktivatoren der Fibrinolyse werden auch bei Mangeldurchblutung, O_2-Mangel, Stress oder unter der Wirkung von Entzündungsmediatoren (Histamin, Bradykinin) freigesetzt.

Therapeutische Thrombolyse Die Aktivatoren Urokinase (aus dem Harn gewonnen), Streptokinase (aus Streptokokken) und tPA (gentechnisch hergestellt) werden zur therapeutischen Thrombolyse verwendet. Sie hat z. B. bei der Behandlung eines Herzinfarkts durch plötzlichen thrombotischen Verschluss eines Koronargefäßes ebenso wie bei der Behandlung eines Hirninfarkts erhebliche klinische Bedeutung gewonnen. Eine „Lyse" hat nur dann Aussicht auf Erfolg, wenn sie möglichst schnell nach dem Auftreten des Thrombus begonnen wird. Ist das Gerinnsel erst verfestigt und womöglich durch Zelleinwan

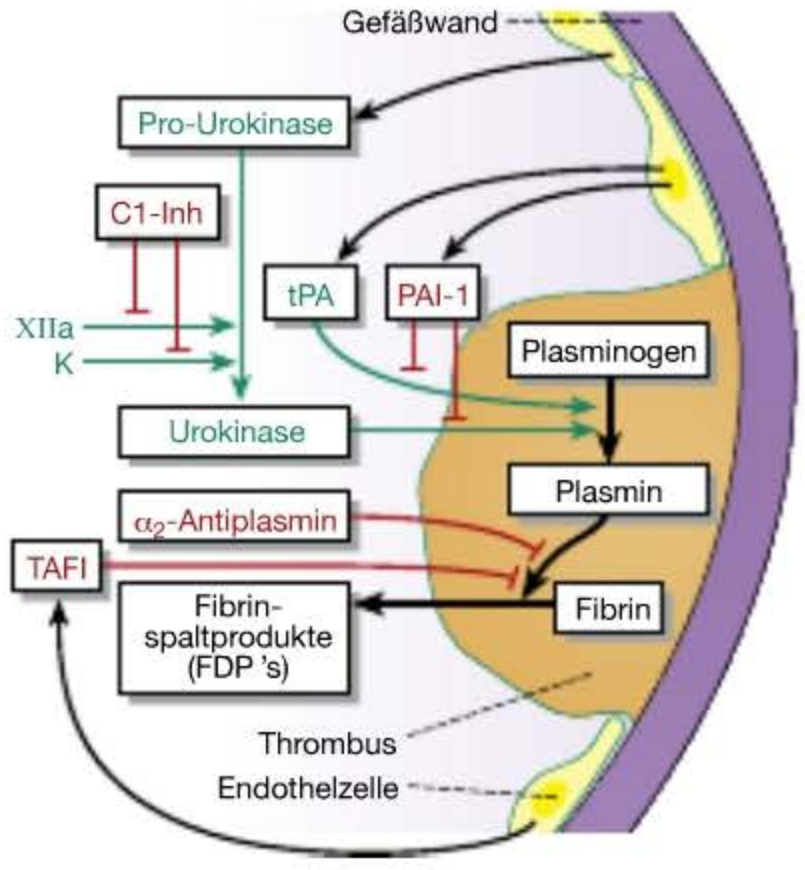


Abb. 6.14 Fibrinolyse (Schema). tPA = Tissue Plasminogen Activator, K = Kallikrein, TAFI = thrombinaktivierter Fibrinolyseinhibitor.

derung organisiert, sind die Chancen einer Wiedereröffnung des Gefäßes deutlich geringer.

Fibrinolysehemmung Körpereigene Hemmstoffe der Fibrinolyse beeinflussen die Aktivierung des Fibrinolysesystems. Urokinase und tPA können durch den Plasminogenaktivator-Inhibitor Typ 1 (PAI-1) gehemmt werden, der von Endothelzellen und Thrombozyten freigesetzt werden kann. Bereits aktiviertes Plasmin kann durch thrombinaktivierten Fibrinolyseinhibitor (TAFI) aus dem Endothel sowie α_2-Antiplasmin und α_2-Makroglobulin gehemmt werden. Die Letzteren sind Plasmaproteine und wirken als Serinproteaseinhibitoren. Dabei hat α_2-Antiplasmin eine hohe Spezifität für Plasmin und wird zusätzlich aus Thrombozyten freigesetzt. Darüber hinaus hemmt C1-Inhibitor (s. o., Kontaktaktivierungssystem) die Aktivierung der Pro-Urokinase durch die Faktoren XIIa und Kallikrein.

6.6 Wundheilung und Angiogenese

Zur Orientierung

Eine Blutung entsteht in der Regel bei einer Verletzung des Gewebes. Die Reparatur ist daher mit der Blutstillung nicht beendet, sondern muss durch die Wundheilung vervollständigt werden. Dabei entstehendes Gewebe benötigt zu seiner Versorgung neue Blutgefäße, die durch Angiogenese gebildet werden.

6.6.1 Wundheilung

Teilung von Endothelzellen Eine lokal begrenzte Endothelläsion wird vorübergehend durch adhärierende Thrombozyten gedeckt. Nachfolgend wandern Endothelzellen von den Rändern her ein. Bei etwas größeren Defekten wird die Teilung von Endothelzellen und damit neues Wachstum stimuliert. Der Kontakt mit benachbarten Zellen hemmt das weitere Wachstum dieser Zellen. Diese **Kontaktinhibition** ist am Rande des Intimadefekts aufgehoben, sodass die Läsion unter gesteigerter DNA-Synthese und vermehrter Zellteilung schnell wieder durch neue Endothelzellen geschlossen wird.

Thrombusorganisation Ein bereits gebildeter gemischter Thrombus wird nach einiger Zeit durch einwandernde Leukozyten, insbesondere Makrophagen, „organisiert". Er wird entweder unter Wiederherstellung des Lumens mit einwandernden Endothelzellen rekanalisiert oder durch Bindegewebszellen ersetzt, die von den Gefäßrändern her einwachsen. Damit tritt die endgültige Verfestigung des Verschlusses und schließlich auch die bindegewebige Vernarbung des umgebenden Gewebes ein.

Wachstumsfaktoren Für diese Wachstumsreaktionen sind verschiedene Wachstumsfaktoren verantwortlich, von denen einige aus Thrombozyten schon während der Aggregation freigesetzt werden, so z. B. **PDGF** (Platelet-Derived-Growth-Faktor). Auch die chemotaktische Anlockung von Leukozyten wird dem PDGF sowie dem ebenfalls freigesetzten Plättchenfaktor 4 **(PF4)** zugeschrieben. Die spät (nach Stunden bis Tagen) einsetzende Wundheilung größerer Gewebedefekte führt zu Wachstum und Proliferation von Zellen der Gefäßwand und des umgebenden Gewebes.

6.6.2 Angiogenese

Eine wichtige Rolle für die endgültige Reparatur von Verletzungen im Rahmen der Wundheilung spielt die Neubildung von Blutgefäßen. Die Anzahl der Gefäße kann auch im erwachsenen Organismus durch Angiogenese, d. h. durch Spaltung (Intussuszeption) oder Sprossung von Kapillaren, vermehrt werden. Es können auch Stammzellen aus dem Knochenmark als Vorläufer von Endothelzellen in ein Gebiet mit gesteigerter Angiogenese rekrutiert werden (adulte Vaskulogenese).

Schritte Die Angiogenese durch Kapillarsprossung umfasst mehrere Schritte: Zunächst kommt es zu proteolytischer Degradation der extrazellulären Matrix um das Gefäß, anschließend wandern Endothelzellen aus und proliferieren. Erst danach bildet sich ein neues Lumen, und glatte Muskelzellen sowie Perizyten verstärken die neu gebildete Gefäßwand.

Wachstumsfaktoren Für die Angiogenese spielen Wachstums- und Angiogenesefaktoren (z. B. VEGF, Angiopoietine, PDGF, bFGF) eine entscheidende Rolle. Die Bildung dieser Faktoren (vor allem VEGF) wird durch eine lokale Gewebehypoxie verstärkt bzw. nach wiederhergestellter Durchblutung abgeschwächt (➤ Abb. 6.15a).

Anpassung an das lokale Gefäßsystem Bei Angiogenese im Rahmen der Wundheilung wird zuerst ein sehr dichtes und gut durchblutetes Gefäßnetzwerk angelegt (erkennbar an der roten Färbung der frisch verheilten Wunde). Dieses wird anschließend durch Adaptation an den Stoffwechselbedarf des Gewebes angepasst. Bei vollständiger Heilung entsteht ein Gefäßsystem, das dem ursprünglichen gleicht, in Narben ist die Gefäßversorgung im Endzustand meist sehr viel spärlicher (erkennbar an der blassen Farbe).

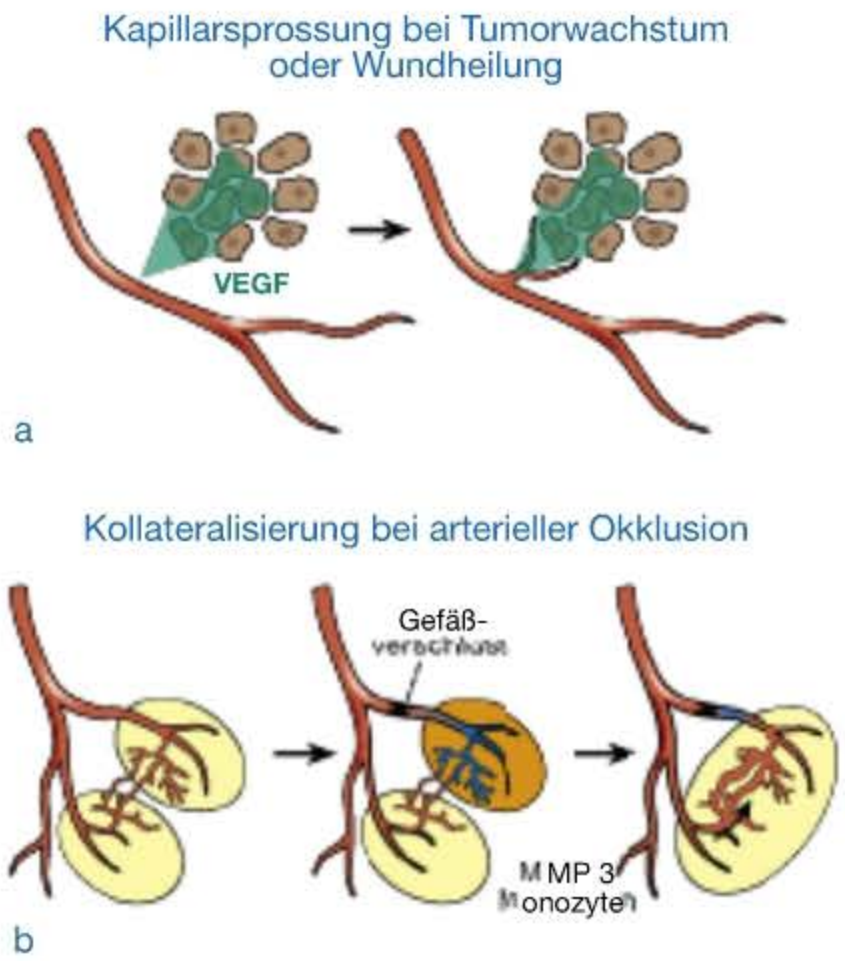


Abb. 6.15 Wachstum von Blutgefäßen bei Erwachsenen.
a Angiogenese: Bei erhöhtem Stoffwechselbedarf oder Neubildung von Gewebe kommt es zu einem relativen, lokalen Sauerstoffmangel, durch welchen die Expression von Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) induziert wird. Der entstehende VEGF-Gradient bewirkt die Aussprossung neuer Kapillaren. Die erhöhte Kapillardichte verbessert die Sauerstoffversorgung.
b Arteriogenese: Bei arterieller Okklusion (z. B. bei koronarer Herzerkrankung) wird das abhängige Strömungsgebiet hypoxisch. Dies führt distal der Stenose/Okklusion durchaus zur Kapillarsprossung (wie in a), doch verbessert sich dadurch die Sauerstoffversorgung des Gewebes nicht wesentlich, solange die zuführenden Leitungsgefäße verschlossen bleiben. Zwischen dem nicht perfundierten Gebiet (dunkelgrau) und benachbarten Arealen (hellgrau) entsteht jedoch auch ein erhöhter Druckgradient, der zu einem starken Strömungsanstieg in kleinen Kollateralgefäßen führt. Dies stellt offenbar einen Wachstumsreiz dar. Die kollateralen Kapillaren und Arteriolen vergrößern unter der Mitwirkung von Monozyten und Matrixmetalloproteinasen (MMP) ihren Durchmesser, verstärken ihre Wand und werden zu Arterien.

6.7 Ausblick

Die Inhalte des Kapitels „Blut" stellen die Grundlage der klinischen Hämatologie dar. Die dargestellten Mechanismen sind essenziell für die Diagnostik von Anämien, Leukämien und Gerinnungsstörungen. Durch Einsatz rekombinanten Erythropoietins kann bereits heute die Erythropoese gezielt therapeutisch beeinflusst werden. Auch zur Stimulation der Leukozytenbildung werden zunehmend entsprechende Faktoren (CSF) entwickelt und bereits eingesetzt (G-CSF). Viele, vor allem hämolytische, Anämien sind durch einen einzelnen Gendefekt verursacht. Diese Erkrankungen stellen daher Ziele einer zukünftig möglichen Gentherapie dar. Dasselbe trifft auf viele Störungen der Hämostase zu.

ZUSAMMENFASSUNG

Transportfunktion
Blut zirkuliert als Flüssigkeit durch den ganzen Organismus. Es dient als universelles Transportmedium. Substanzen werden entweder im Plasma gelöst transportiert (z. B. Glucose) oder, wenn sie toxisch (z. B. Schwermetalle wie Kupfer und Eisen) bzw. nicht wasserlöslich sind (z. B. Fette), an Plasmaproteine gebunden.

Plasmaproteine
Plasmaproteine bestehen zu 60% aus Albuminen und zu 40% aus Globulinen. Sie dienen neben ihrer Transportfunktion der Pufferung, der Abwehr (z. B. Komplementfaktoren und Immunglobuline), der Blutgerinnung und haben Nährfunktion. Der durch Proteine (vorwiegend Albumine) verursachte osmotische Druck, der sog. kolloidosmotische oder onkotische Druck von etwa 25 mmHg, ist für die Flüssigkeitsverteilung zwischen Intra- und Extravasalraum entscheidend, weil er an der Gefäßwand wirksam ist. Die Elektrolytkonzentrationen des Plasmas entsprechen etwa denen des Interstitiums. Der durch Elektrolyte verursachte osmotische Druck von etwa 5400 mmHg ist nicht an der Gefäßwand, sondern nur an Zellmembranen wirksam. Bei normaler Osmolytkonzentration von etwa 290 mosmol/l ist Plasma an Zellmembranen isoton, d. h., es kommt zu keinem Flüssigkeitsaustausch über die Membran. Plasmaexpander als Plasmaersatzlösungen haben zwei Eigenschaften: Sie sind isoton, damit sie keine Hämolyse verursachen, und sie sind hyperonkotisch, sodass sie zusätzliches Flüssigkeitsvolumen in den Intravasalraum rekrutieren.

Hämatokrit, Blutviskosität
Der relative Volumenanteil der Blutzellen am gesamten Blutvolumen wird als Hämatokrit bezeichnet. Er besteht weit überwiegend aus dem von Erythrozyten eingenommenen Volumen. Der Hämatokrit erlaubt daher die Diagnose von Polyglobulie (Hämatokrit erhöht) und Anämie (Hämatokrit gesenkt). Mit steigendem Hämatokriten steigt die Blutviskosität überproportional. In sehr kleinen Blutgefäßen ist die Blutviskosität erniedrigt (Fåhraeus-Lindqvist-Effekt), bei langsamer Strömungsgeschwindigkeit steigt sie an (Geldrollenbildung der Erythrozyten).

Erythropoese
Für den Transport der Atemgase O_2 und CO_2 sind die Erythrozyten und das in ihnen enthaltene Hämoglobin entscheidend. Beim Erwachsenen werden Erythrozyten im Knochenmark aus multipotenten Vorläuferzellen durch Erythropoese gebildet. Die Erythropoese kann bei sinkendem Sauerstoffpartialdruck durch Erythropoietin aus der Nierenrinde um das 8–10-Fache gesteigert werden. Nach Verlust ihres Zellkerns treten die Erythrozyten als Retikulozyten aus dem Knochenmark in das periphere Blut über. Daher ist die Retikulozytenkonzentration im Blut bei kompensatorisch gesteigerter Erythropoese, z. B. bei hämolytischen Anämien, erhöht. Ist die Erythropoese dagegen z. B. durch Eisenmangel (mikrozytär-hypochrome Anämie), Vitamin-B_{12}- oder Folsäuremangel (makrozytär-hyperchrome Anämie) vermindert, so ist die Retikulozytenkonzentration erniedrigt.

Blutgruppenmerkmale
Erythrozyten tragen antigene Oberflächenmerkmale. Diese werden zu Blutgruppensystemen zusammengefasst. Bei Bluttransfusionen muss blutgruppengleiches Blut verwendet werden, um Hämolyse durch Abwehrreaktionen zu vermeiden. Hierfür sind die starken Antigene A und B aus dem AB0-System sowie D aus dem Rhesus-System entscheidend.

Hämostase
Blutaustritt aus Blutgefäßen wird durch Hämostase verhindert. Die primäre Hämostase wird überwiegend durch Thrombozyten bewirkt. Thrombozyten werden durch vWF oder subendotheliales Kollagen aktiviert, adhärieren, degranulieren und aktivieren weitere Thrombozyten, mit denen sie aggregieren und schließlich zu einem Thrombozytenpfropf verschmelzen. Die Thrombozytenaktivierung kann durch Prostacyclin und NO aus intaktem Endothel gehemmt werden. Die sekundäre Hämostase (Blutgerinnung) wird durch die Protease Thrombin, die Fibrinogen zu Fibrin spaltet, welches stabile Polymere und damit einen stabilen, roten Thrombus bildet, bewirkt. Gestartet wird die sekundäre Hämostase in vivo durch den Tissue Factor (TF, Faktor III, Gewebsthromboplastin) über den sog. exogenen Weg. Nach Aktivierung von Thrombin wird sie durch mehrere Rückkoppelungsschleifen verstärkt. Für die In-vitro-Analyse der Gerinnung werden 2 alternative Aktivierungsmechanismen unterschieden, der mit Kontaktaktivierung startende endogene Weg und der durch TF aktivierte exogene Weg. Der endogene Weg wird mittels PTT getestet. Diese ist bei Hämophilie und Heparintherapie verlängert. Der exogene Weg wird mittels Quick-Test getestet und ist insbesondere bei Cumarintherapie früher als der endogene Weg verzögert.

Fibrinolyse
Überschießende Blutgerinnung oder Thrombenbildung ohne Vorliegen einer Blutungsquelle wird in vivo durch Fibrinolyse vermieden. Plasmin spaltet dabei Fibrinpolymere, wodurch Thromben lysiert werden. Plasmin kann durch den Tissue Plasminogen Activator (tPA) aus Endothel oder über das Kontaktaktivierungssystem des endogenen Wegs der Blutgerinnung aktiviert werden. Bei einer disseminierten intravasalen Koagulation (DIC) sind sowohl die Blutgerinnung wie die Fibrinolyse aktiv, bis die Gerinnungsfaktoren aufgebraucht sind. Therapeutisch kann eine Lysetherapie zur Behandlung des Herzinfarkts wie des Hirninfarkts genutzt werden.

Fragen

1 Welche wichtigen Funktionen erfüllen die Plasmaproteine?
Denken Sie bei der Beantwortung an:
- Transport,
- kolloidosmotischen Druck,
- Hämostase
- Abwehr.

2 Was unterscheidet einen Plasmaexpander von einer isotonen Elektrolytlösung?
Denken Sie bei der Beantwortung an:
- kolloidosmotischen Druck,
- intravasales Volumen.

3 Wie werden die Fließeigenschaften des Blutes durch die Erythrozyten bestimmt?
Denken Sie bei der Beantwortung an:
- Fåhraeus-Lindqvist-Effekt,
- Viskosität,
- Verformbarkeit.

4 Welche aregeneratorischen Anämien gibt es, und wie verändert sich in einem solchen Fall die Retikulozytenzahl?
Denken Sie bei der Beantwortung an:
- MCV,
- Eisenstoffwechsel,
- Vitamin B_{12},
- Erythropoietin.

5 Welchen Einfluss hat Erythropoietin auf den Hämatokriten?
Denken Sie bei der Beantwortung an:
- Sauerstoffpartialdruck,
- Knochenmark,
- determinierte Stammzellen.

6 Worin bestehen die funktionellen Unterschiede zwischen fetalem (HbF) und adultem (HbA) Hämoglobin?
Denken Sie bei der Beantwortung an:
- die Sauerstoffaffinität,
- die pH-regulierte Synthese von 2,3-BPG.

7 Worin bestehen die Unterschiede zwischen der Gerinnungsanalyse in vitro und der Gerinnung in vivo?
Denken Sie bei der Beantwortung an:
- endogenen Weg,
- exogenen Weg,
- Tissue Factor,
- Kontaktaktivierungssystem.

8 Warum ist es sinnvoll, eine Cumarintherapie mit dem Quick-Test und nicht durch die PTT zu überprüfen?
Denken Sie bei der Beantwortung an:
- Vitamin K,
- biologische Halbwertszeit.

084 IMPP-Fragen

This page intentionally left blank

KAPITEL

7

A.R. Pries, A. Zakrzewicz

Abwehr und Immunität

7.1 Angeborene Abwehrmechanismen 346
7.1.1 Äußere Abwehr 346
7.1.2 Phagozyten 347
7.1.3 Komplementsystem 351
7.1.4 Entzündung 354
7.1.5 Zytokine 358
7.1.6 Abwehr intrazellulärer Mikroorganismen durch angeborene Abwehrmechanismen 362

7.2 Adaptive Abwehrmechanismen 364
7.2.1 Antigene 364
7.2.2 Antigenspezifische Rezeptoren des Lymphozytensystems 364
7.2.3 Lymphopoese 369
7.2.4 Aktivierung von T-Zellen durch Antigenpräsentation 371
7.2.5 Antikörpereffekte 378
7.2.6 Polyklonale Aktivierung von Lymphozyten 378
7.2.7 Immunologisches Gedächtnis 379

7.3 Lymphatisches System 381

7.4 Besondere Aspekte des Abwehrsystems 383
7.4.1 Vorteile des Netzwerks der Abwehrfunktionen 383
7.4.2 Falsche Abwehrreaktionen 384
7.4.3 Impfung 385
7.4.4 Ausblick 386

Kasuistik

Die vierjährige Laura hat den ganzen Sommer lang Husten. Plötzlich bekommt sie hohes Fieber. Die ursächliche Lungenentzündung kann mit einem Antibiotikum erfolgreich behandelt werden. Aber Laura fühlt sich weiterhin elend, sie ist blass, leicht erschöpft und viel quengeliger als sonst. Heute hat sie seit einer Stunde heftiges Nasenbluten. Deshalb fährt ihre Mutter mit ihr ins Krankenhaus. Dort wird das Nasenbluten mit einer Mulltamponade gestillt.

Die körperliche Untersuchung zeigt einen stark gerötеten Rachen. An den Beinen hat Laura kleine rote Punkte, die sich mit einem Glasspatel nicht wegdrücken lassen. Am Oberschenkel und auf der Brust hat Laura blaue Flecken, ohne sich gestoßen zu haben. In ihrer Leistenbeuge sind derbe, jedoch nicht schmerzhafte Lymphknoten tastbar, und ihre Milz ist vergrößert.

Folgende Laborwerte werden erhoben: Hämoglobin 73 g/l, Erythrozyten 2,5 × 10^6/µl, Thrombozyten 20 000/µl, Leukozyten 23 000/µl davon 62% als Lymphoblasten (unreife lymphatische Zellen). Anamnese, körperlicher Untersuchungsbefund und Laborbefund lassen sich in mehrere Symptomgruppen gliedern, die letztlich auf eine gemeinsame Diagnose hinführen:

- Husten, Fieber und Lungenentzündung in der Anamnese sowie der gerötete Rachen bei der körperlichen Untersuchung weisen auf eine Abwehrschwäche hin.
- Blässe, leichte Erschöpfbarkeit und „Quengeligkeit" sind typisch für eine Anämie. Die im Labor gemessene Hämoglobinkonzentration in Verbindung mit der erniedrigten Erythrozytenzahl weist tatsächlich eine normochrome Anämie nach.
- Nasenbluten, petechiale Blutungen (kleine rote Flecke, die sich mit dem Glasspatel nicht wegdrücken lassen) und blaue Flecke können typisch sein für eine Thrombozytopenie. Der Laborbefund zeigt tatsächlich eine ausgeprägte Erniedrigung der Blutplättchen.

Die 3 Symptomgruppen Abwehrschwäche (zu wenige funktionsfähige Lymphozyten), Anämie (zu wenig Erythrozyten) und Thrombozytopenie (zu wenig Thrombozyten) sind in dieser Kombination typisch für die „Verdrängung" der 3 betroffenen Zelllinien im Knochenmark. Ursache dieser „Verdrängung" könnte das überschießende Wachstum eines Klons von unreifen Lymphozyten im Knochenmark sein, also eine Leukämie.

Lauras Alter wäre typisch für eine akute lymphatische Leukämie (ALL). Mit dieser Diagnose wären auch die derben, nicht schmerzhaften Leistenlymphknoten sowie die vergrößerte Milz vereinbar. Auch die erhöhte Zahl von Lymphoblasten spricht dafür. Denn diese unreifen Zellen kommen beim Gesunden nie im peripheren Blut und in so großer Zahl wie in diesem Fall praktisch nur bei Leukämie vor.

In der weiteren Diagnostik müssen die Lymphoblasten durch Differenzierungsmarker genauer typisiert werden, um die Art der Leukämie genau bestimmen zu können. Dies ist wichtig für eine entsprechend differenzierte zytostatische Therapie, mit deren Hilfe Lauras Chancen auf eine Heilung statistisch gesehen recht gut stehen.

Zur Orientierung

Der Mensch bleibt nur gesund, wenn sein Körper ständig in der Lage ist, Fremdkörper und Mikroorganismen (Bakterien, Viren, Pilze, Parasiten) aus der Umwelt abzuwehren sowie defekte körpereigene Zellen und Gewebe zu reparieren oder abzubauen. Grundlegend dafür ist die Fähigkeit, „fremd" von „selbst" zu unterscheiden und „fremd" zu beseitigen. Die Abwehrmaßnahmen des Organismus beginnen an seinen äußeren Grenzflächen (äußere Abwehr) und werden innerhalb des Organismus differenziert fortgesetzt (innere Abwehr). Grob orientierend werden angeborene (unspezifische, nicht adaptive) von adaptiven (spezifischen, erworbenen) Abwehrmechanismen unterschieden. Werden sie durch Plasmaproteine ausgeübt, heißen sie humorale, werden sie von Zellen ausgeübt, zelluläre Abwehrmechanismen. Die Wechselwirkungen der Abwehrmechanismen sind von zentraler Bedeutung, denn es ist das Abwehrsystem in seiner Gesamtheit, dass den Körper wirksam gegen die unterschiedlichen Krankheitserreger schützt.

7.1 Angeborene Abwehrmechanismen

Zur Orientierung

Mikroorganismen können in der Regel nicht in den Körper eindringen, weil die äußeren Körperoberflächen für sie unüberwindbar sind. Defekte der äußeren Abwehr sind daher von eminenter klinischer Bedeutung. Ist ein Mikroorganismus ins Gewebe eingedrungen, wird er von Zellen und Faktoren abgewehrt, die bereits im Gewebe vorhanden sind. Diese Abwehrmechanismen „erkennen" das Fremdmaterial mithilfe ständig exprimierter (angeborener) Rezeptoren, deren Diversität nicht weiter variiert wird (sie sind nicht adaptiv). Es geht also keine Zeit zum Erwerb eines neuen Erkennungsmechanismus verloren. Dabei dienen relativ unspezifische Strukturen zur Fremderkennung, die typisch für Mikroorganismen, aber nicht spezifisch (unspezifische Abwehr, ➢ Abb. 7.1) für einzelne Erreger sind. Die angeborene Abwehr hat keine Gedächtnisfunktion, sie ist bei einer zweiten Infektion mit demselben Mikroorganismus nicht effektiver als bei der ersten.

Träger der zellulär-unspezifischen Abwehr (➢ Abb. 7.1) sind Gewebemakrophagen, neutrophile Granulozyten und natürliche Killerzellen. Träger der humoral-unspezifischen Abwehr sind das Komplementsystem, die Interferone und weitere Akute-Phase-Proteine. Die angeborenen Abwehrmechanismen sind besonders zur Abwehr bakterieller Infektionen sehr effektiv. SCID[Severe-Combined-Immunodeficiency]-Mäuse, denen T-Lymphozyten und damit die entscheidenden Vermittler der spezifischen Immunantwort fehlen, sind trotzdem gegen etliche bakterielle Infektionen widerstandsfähig.

7.1.1 Äußere Abwehr

Bereits an den äußeren Grenzflächen des Organismus (Epithelien der Haut, des Magen-Darm-, des Urogenital- und des Respirationstrakts, die durch ihre Tight Junctions ohnehin eine wirkungsvolle Barriere bilden) wirken unspezifische physikalische oder chemische Schutzmechanismen als äußere Abwehr.

Hierzu gehören:

- der physiologische „Säuremantel" der Haut,
- Lysozym in Tränenflüssigkeit, Speichel, Nasenschleim, Zervikalsekret und auf der Haut,
- Muzine auf Schleimhäuten,
- die Reinigung der Atemluft durch Bronchialschleim und Flimmerepitheltransport sowie Schutz der Atemwege durch Surfactant-Proteine A und D,
- das saure Sekret der Magenschleimhaut,
- die Peristaltik des Darmtrakts, insbesondere der myoelektrische Motorkomplex (MMC; ➢ Kap. 13.1.3),
- die Spülwirkung der Flüssigkeitsströmung in den Harnwegen,
- die normale Flora von Haut und Schleimhäuten, welche die Ansiedlung anderer Bakterien und Pilze erschwert,
- antimikrobielle Peptide, besonders in Darm (Cryptidine oder α-Defensine) und Haut (β-Defensine),
- Antikörper der Klasse A (IgA) in Tränenflüssigkeit, Milch, Bronchial- und Nasensekret, Speichel und Darminhalt.

Die äußere Abwehr unterscheidet „fremd" von „selbst" durch die Lokalisation des Fremden auf einer Körperoberfläche wie der Haut oder einer Schleimhaut. Was außen ist, ist fremd. In diesem Sinne ist z. B. auch die dem Darmlumen zugewandte Schleimhaut eine Körperoberfläche.

Schleimhautepithelien sezernieren einen viskösen Schleim, der zahlreiche Glykoproteine, sog. **Mucine,** enthält. Mit Schleim bedeckte Mikroorganismen können sich nicht mehr ans Epithel heften und werden mechanisch durch Flimmerepithelien, Flüssigkeitsströme oder eine propulsive Motorik wegtransportiert. In den Atemwegen werden Fremdkörper zusätzlich von den **Surfactant-Proteinen A und D** bedeckt und dadurch für Makrophagen opsoniert. **Antimikrobielle Peptide** sind kationische Peptide, die wahrscheinlich bakterielle Zellmembranen schädigen.

Ein spezielleres Unterscheidungsmerkmal wird durch **Lysozym** genutzt. Lysozym ist eine Muraminidase, es spaltet Murein, das als Polymer den Hauptbestandteil der Zellwand vor allem grampositiver Bakterien bildet. Dadurch kann Lysozym Bakterien töten, ohne menschliche Zellen anzugreifen, die keine Zellwand aus Murein besitzen. Lysozym ist sozusagen ein körpereigenes Antibiotikum. Darüber hinaus ist Lysozym ein Plasmaprotein, gehört zur inneren Abwehr und kann bei einem Molekulargewicht von 15 kDa auch ins Gewebe filtriert werden.

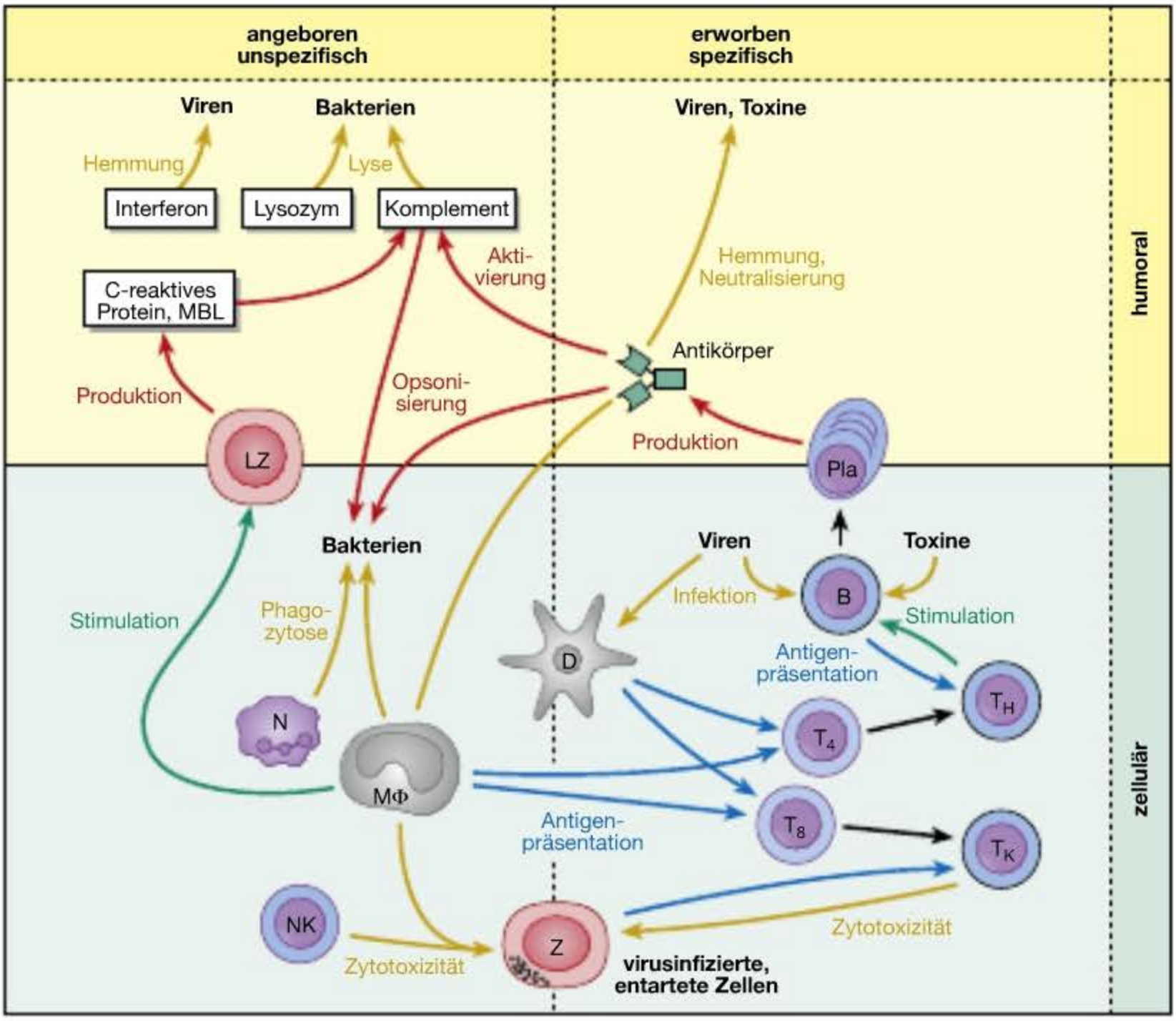


Abb. 7.1 Komponenten des Immunsystems und ihr Zusammenwirken bei der Abwehr. Das Immunsystem wird vereinfachend in zelluläre und humorale sowie in unspezifische und spezifische Anteile gegliedert. Jedoch sind die Wechselwirkungen zwischen diesen Anteilen von zentraler Bedeutung, und das Abwehrsystem kann nur in seiner Gesamtheit den Körper effektiv gegen den Angriff unterschiedlicher Erreger (schwarz, fett) schützen. Braune Pfeile = Aktionen des Abwehrsystems, blaue Pfeile = Antigenpräsentation, grüne Pfeile = Stimulation durch Ausschüttung von Interleukinen/Interferonen, rote Pfeile = weitere Wechselwirkungen innerhalb des Abwehrsystems; LZ = Leberzelle; N = neutrophiler Granulozyt; MΦ = Makrophage; NK = natürliche Killerzelle, Z = infizierte oder entartete Körperzelle, D = dendritische Zelle, T_4 und T_8 = reife, naive T-Lymphozyten, die das Antigen CD4 bzw. CD8 auf ihrer Oberfläche exprimieren, T_H = T-Helferzelle; T_K = zytotoxische T-Zelle (Killerzelle), B = B-Lymphozyt, Pla = Plasmazelle, MBL = mannanbindendes Lektin.

MERKE

Lysozym ist eine Muraminidase.

Antikörper der Klasse A (IgA) binden, wie alle Antikörper, sehr spezifisch an körperfremde Epitope (➤ Kap. 7.3.1). Im Unterschied zu anderen Antikörpern werden sie von Schleimhäuten sezerniert (➤ Kap. 7.4) und sind dadurch ein Bestandteil der äußeren Abwehr.

7.1.2 Phagozyten

Makrophagen Makrophagen sind für die innere Abwehr von entscheidender Bedeutung, weil sie vor Ort im Gewebe als erste Abwehrzellen Kontakt mit eingedrungenen Mikroorganismen haben. Bereits zu diesem Zeitpunkt muss eine wirksame Fremderkennung stattfinden, etwa 4–7 Tage bevor spezifische Antikörper produziert werden können. Makrophagen koordinieren viele der folgenden Abwehrvorgänge und können als antigenpräsentierende Zelle (APC) an der Induktion einer spezifischen Immunantwort maßgeblich beteiligt sein. Ihre Fähigkeit zur Phagozytose bleibt auch nach dem Einsetzen spezifischer Abwehrmechanismen wichtig zur Beseitigung von Mikroorganismen.

Neutrophile Granulozyten Neutrophile Granulozyten werden erst bei Entzündungsvorgängen massenhaft aus der Blutbahn ins Gewebe rekrutiert. Sie spielen eine zentrale Rolle während der frühen Abwehrphase, weil sie besser als Makrophagen dazu in der Lage sind, Mikroorganismen zu töten (neutrophile Phase; ➤ Kap. 7.2.3; s. a. ➤ Kap. 6.3.1).

Entwicklung der Makrophagen

Makrophagen gehen aus **Monozyten** hervor, die etwa 2–3 Tage im peripheren Blut zirkulieren, bevor sie ins Gewebe auswandern (➤ Abb. 7.2). Im Gewebe differenzieren die eingewanderten Monozyten zu Makrophagen, sie wachsen um das 5–10-Fache ihrer ursprünglichen Größe und verbessern ihre Fähigkeit zur Phagozytose erheblich.

Wandernde oder fixierte Makrophagen Makrophagen bleiben entweder unaufhörlich auf Wanderschaft durch das Gewebe (hauptsächlich im Bindegewebe, aber auch Alveolarmakrophagen in der Lunge und Serosamakrophagen z. B. im Peritoneum) oder werden zu fixierten Makrophagen (auch fixierte Makrophagen können bei Bedarf wandern). Solche fixierten Makrophagen heißen:

- im Bindegewebe der Haut und in Muskeln Histiozyten,
- in der Leber Kupffer-Sternzellen,
- in der Milz Uferzellen oder Milzsinusmakrophagen,
- in der Niere Mesangiumzellen,
- im Gehirn Mikrogliazellen,
- im Lymphknoten Lymphknotensinusmakrophagen (➤ Abb. 7.12) und
- in den erythropoetischen Inseln des Knochenmarks Ammenzellen.

Alle diese Makrophagen bilden gemeinsam das mononukleäre Phagozytensystem.

Aktivierungszustände Makrophagen können sich in unterschiedlichen Aktivierungszuständen befinden. Nicht aktivierte oder **reaktive Makrophagen** (MΦ) können migrieren und phagozytieren. Sie lassen sich durch unterschiedliche Signale (z. B. durch Zytokine oder Bestandteile von Bakterien) aktivieren. **Aktivierte Makrophagen** exprimieren MHC-II und sind professionelle antigenpräsentierende Zellen (APC), zudem produzieren sie reaktive Sauerstoffspezies. In einer weiteren Aktivierungsstufe, die sie unter dem Einfluss von T_{H1}-Lymphozyten erreichen, erhöhen sie als **hyperaktivierte Makrophagen** ihre antimikrobiellen und auch zytotoxischen Eigenschaften und werden zu wichtigen Effektorzellen der spezifischen Immunabwehr (antikörperabhängige Zytotoxizität). Wahrscheinlich können Makrophagen auch wieder deaktiviert werden.

MERKE

In das Gewebe eingewanderte Monozyten differenzieren zu Makrophagen, können phagozytieren, Antigen präsentieren und zytotoxische Effektorzellen sein.

Chemotaxis

Prinzip Phagozyten können von vielen Mikroorganismen angelockt werden. Dabei wandern sie auf Substanzen zu **(Chemotaxis),** die von (oder bei) Mikroorganismen produziert werden und daher in deren Nähe höher konzentriert sind (chemotaktischer Gradient). Dies ist für den Erstkontakt zwischen Mikroorganismen und Phagozyten von großer Bedeutung.

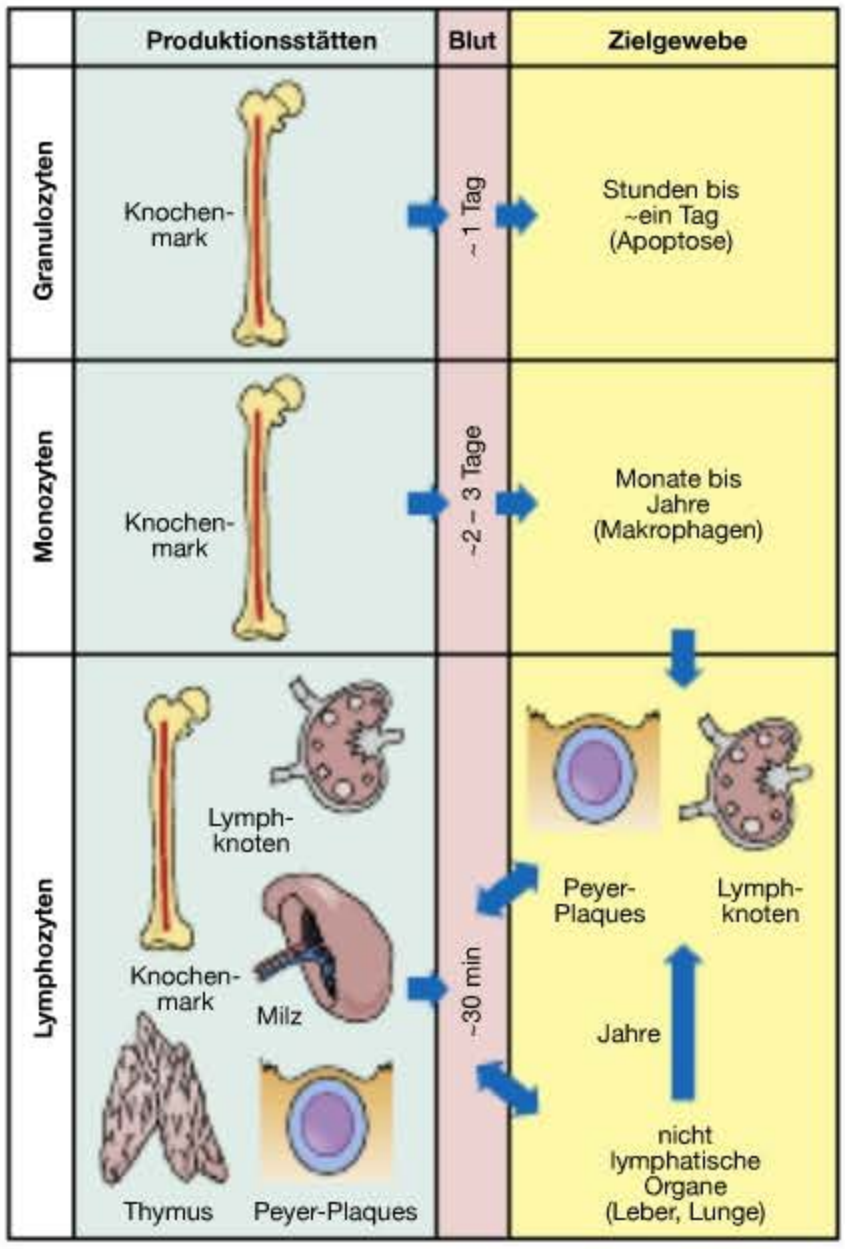


Abb. 7.2 Entwicklungsphasen der wichtigsten Leukozytenarten. Die Zellbildung beginnt für Granulozyten, Monozyten und Lymphozyten im Knochenmark (➤ Kap. 6.3.2, ➤ Abb. 7.7). Während Granulopoese und Monozytopoese auch im Knochenmark abgeschlossen werden, findet die Reifung von Lymphozyten im Thymus und in sekundären lymphatischen Organen statt. Das Blut ist für Leukozyten nur ein Transportmedium. Ihre eigentliche Aufgabe erfüllen sie in den verschiedenen Zielgeweben. Granulozyten gehen nach Emigration in das entzündete Gewebe rasch durch Apoptose unter (➤ Kap. 7.1.4), während Monozyten sich in den Geweben zu Makrophagen wandeln, die jahrelang im Gewebe wandern oder am Ort verbleiben können. Lymphozyten rezirkulieren zwischen nichtlymphatischen Zielgeweben, lymphatischen Organen und dem Blut, in dem sich nur ca. 2% der Lymphozyten aufhalten. Lymphozyten, die zu langlebigen Gedächtniszellen differenzieren, können viele Jahre eine erhöhte Abwehrbereitschaft gegen bestimmte Erreger („Immunität") vermitteln.

MERKE

Chemotaxis ist die Anlockung von Phagozyten zu Mikroorganismen durch chemische Substanzen.

fMLP Beispiel für ein starkes bakterielles Chemotaxin ist das formylierte Tripeptid fMLP (Formyl-Methionyl-Leucyl-Phenylalanin). fMLP wirkt chemotaktisch auf Phagozyten, aktiviert sie und dient der Fremderkennung, weil es nur von Bakterien synthetisiert wird. Zwar wird auch in Eukaryonten bei der Initiation der Translation Methionin als Starter-Aminosäure verwendet, aber nur in Prokaryonten wird es formyliert. Wo fMLP ist, müssen daher auch Bakterien sein. Phagozyten tragen an ihrer Oberfläche einen heptahelikalen Rezeptor für

fMLP. Die Bindung von fMLP an den Rezeptor löst eine klassische Signalübermittlung (über ein Gq-Protein, Phospholipase C, Inositoltriphosphat [IP_3], Diacylglycerol [DAG] und Proteinkinase C [PKC]) und Aktivierung vieler zellulärer Funktionen im Dienste der Abwehr aus (s. a. ➤ Kap. 18.2.1 und ➤ Abb. 18.24).

Körpereigene Chemotaxine Beispiel für ein starkes körpereigenes Chemotaxin ist Leukotrien B_4 (LTB_4). Werden neutrophile Granulozyten z. B. durch fMLP aktiviert, setzen sie aus Phospholipiden ihrer Membran vermehrt Arachidonsäure frei, die u. a. zu LTB_4 metabolisiert wird. LTB_4 bindet ebenfalls an einen heptahelikalen Rezeptor auf neutrophilen Granulozyten, wirkt chemotaktisch und aktiviert sie. Bei der Rekrutierung neutrophiler Granulozyten (➤ Kap. 7.1.4) kommt es also vorübergehend zu einer positiven Rückkoppelung. Weitere körpereigene Chemotaxine finden sich unter den Entzündungsmediatoren (➤ Tab. 7.1) und bei den Zytokinen (➤ Tab. 7.2), die in diesem Fall auch als Chemokine bezeichnet werden.

Zelluläre Rezeptoren der angeborenen Abwehr

Hat sich ein Makrophage oder neutrophiler Granulozyt durch Chemotaxis dem Mikroorganismus genähert, muss er ihn als körperfremd erkennen. Dazu verfügt er über verschiedene Rezeptoren für Merkmale, die auf vielen Pathogenen (also unspezifisch) vorkommen. Diese Rezeptoren haben 2 Funktionen, sie dienen der Bindung an das Pathogen und/oder der Aktivierung des Phagozyten. Der Makrophage erkennt nur das als „fremd", woran seine Rezeptoren binden, und er kann eine spezifische Immunantwort nur induzieren, wenn er dabei aktiviert wird. In vielen Fällen hängt also die Induktion einer spezischen Immunantwort davon ab, ob ein Erreger durch die Bindung an Rezeptoren der angeborenen (unspezifischen) Abwehr als Krankheitserreger eingestuft worden ist.

Scavenger-(Straßenkehrer-)Rezeptoren Es werden 8 molekular sehr heterogene Klassen (SR-A bis SR-H) von Scavenger-Rezeptoren unterschieden. Im Wesentlichen werden sie auf Makrophagen und auf Endothelzellen exprimiert. Ihnen ist gemeinsam, dass sie durch Oxidation modifiziertes LDL (Low-Density-Lipoprotein) binden, weshalb sie in der Atherogenese eine Rolle spielen (s. a. CD36 in ➤ Tab. 6.5). Alle SR scheinen an negative Oberflächenladungen zu binden, wenn sie in einem geeigneten Muster vorliegen. Sie werden daher auch als „pattern recognition receptors" oder „multi ligand receptors" bezeichnet. SR binden an Lipopolysaccharide in der Zellwand gramnegativer sowie an Lipoteichonsäure in der Zellwand grampositiver Bakterien. Darüber hinaus binden sie an sialinsäurehaltige Liganden, welche für einige grampositive Bakterienstämme charakteristisch sind, die sich mit einer sialinsäurereichen Kapsel gegen die Aktivierung des alternativen Wegs des Komplementsystems schützen (sonst haben nur Zellen von Vertebraten Sialinsäure an ihrer Oberfläche). Auch apoptotische Zellen werden von Scavenger-Rezeptoren gebunden. SR induzieren die Phagozytose von Mikroorganismen und apoptotischen Zellen durch Makrophagen (➤ Kap. 6.3.1).

Mannosyl-Fucosyl-Rezeptor Dieser Rezeptor wird nur auf Makrophagen exprimiert. Er ist ein zellgebundenes Lektin mit ähnlichen Eigenschaften wie das mannanbindende Lektin (MBL) des Komplementsystems und bindet an Mannose-Fucose-N-Acetylglucosaminreste auf der Oberfläche vieler Bakterien und einiger Viren (auf Wirbeltierzellen werden diese Zuckerreste von anderen Zuckerresten verdeckt). Bindung an den Makrophagen-Mannosyl-Rezeptor induziert die Phagozytose des betroffenen Mikroorganismus.

LPS (Lipopolysaccharid)-Rezeptor (CD14) An das Lipopolysaccharid (LPS) der Zellwand insbesondere gramnegativer Bakterien bindet zunächst das LPS-bindende Protein (LBP), ein Akute-Phase-Protein. Weil LPS auf körpereigenen Zellen nicht vorkommt, bindet LBP nur an Bakterien und nicht an körpereigene Zellen. An den entstandenen Komplex aus LPS und LBP bindet sodann der zelluläre LPS-Rezeptor CD14 (s. a. ➤ Tab. 6.5). Der LPS-Rezeptor wird auf der Oberfläche von Makrophagen, Monozyten, B-Lymphozyten und in geringem Maße auf neutrophilen Granulozyten exprimiert. Er ist jedoch kein integrales Membranprotein und hat keine intrazelluläre Domäne, sondern ist mit einem Glycosyl-Phosphatidyl-Inositol-Anker in der Plasmamembran befestigt. Daher können die genannten Zellen zwar mithilfe dieses Rezeptors an einige Bakterien binden, doch werden sie selbst dadurch nicht aktiviert, und es wird auch keine Phagozytose ausgelöst. Dies geschieht erst in Kooperation mit einem „toll-like" Rezeptor.

Toll-artige („toll-like") Rezeptoren (TLR) Toll-artige Rezeptoren werden auf vielen Abwehrzellen, u. a. auf Makrophagen und dendritischen Zellen, aber auch auf neutrophilen Granulozyten exprimiert. Beim Menschen sind 10 (TLR1–TLR10) dieser transmembranären Rezeptoren bekannt. Sie sind einander ähnlich, haben aber unterschiedliche Bindungsspezifitäten und aktivieren etwas unterschiedliche intrazelluläre Signalwege. Trotz dieser Unterschiede wird von einem Toll-Signalweg gesprochen, der letztlich zur Aktivierung des Transkriptionsfaktors NFκB führt. Bisher am besten untersucht ist TLR4 (CD284). Er assoziiert mit dem LPS:LBP:LPS-Rezeptor-Komplex, was den Toll-Signalweg aktiviert. Welche Folgen dies hat, hängt vom jeweiligen Zelltyp ab: In antigenpräsentierenden Zellen (➤ Kap. 7.3.3) wird die Expression sowohl kostimulatorischer Moleküle (wie B7.1, B7.2) als auch von (teilweise ebenfalls kostimulatorischen) Zytokinen induziert. Je nach seiner eigenen Zusammensetzung aktiviert ein Mikroorganismus unterschiedliche TLR, und dies führt zu einem jeweils unterschiedlichen Profil kostimulatorischer Signale bei der Induktion der spezifischen Immunantwort. Es ist offenbar das angeborene Abwehrsystem, das mit seiner Fähigkeit, zwischen Typen von Krankheitserregern unterscheiden zu können, die Auswahl der jeweils passenden adaptiven Abwehrmechanismen bewirkt.

Komplementrezeptoren Sie sind Rezeptoren für lösliche (diese wirken daher chemotaktisch) und membrangebundene (diese wirken daher opsonierend) Faktoren des aktivierten Komplementsystems (➤ Kap. 7.1.3). So können Phagozyten die Fremderkennung des Komplementsystems mit benutzen.

Die Bindung eines Phagozyten durch seine Komplementrezeptoren (CR) an einen Mikroorganismus induziert dessen Phagozytose nur dann, wenn der Phagozyt zusätzlich aktiviert worden ist, z. B. durch fMLP. Lediglich CR3 (CD11b/CD18) kann Phagozytose im Alleingang induzieren.

Fc-Rezeptoren Fc-Rezeptoren sind Rezeptoren für die konstanten Abschnitte (Fc-Teile) von Antikörpern (➤ Kap. 7.3.1 und ➤ Kap. 7.3.4). So können Phagozyten an Mikroorganismen binden, die bereits durch Antikörper markiert worden sind (Antigen-Antikörper-Komplex). Daher wirken Antikörper opsonierend. Antigen-Antikörper-Komplexe lösen durch ihre Bindung an Fc-Rezeptoren intrazelluläre Signale aus, durch die sie ihre eigene Phagozytose induzieren.

Phagozytose

Ein von Phagozyten gebundenes Partikel wird von Ausstülpungen der Plasmamembran, den Pseudopodien, umschlungen und so in den Phagozyten aufgenommen (dies funktioniert nicht nur mit Bakterien, sondern auch mit eingeatmeten Kohlepartikeln, Asbest, Latex u. a.). Die Phagozytose ist ein energieverbrauchender Vorgang. Sie setzt voraus, dass der Phagozyt den Mikroorganismus binden kann und zugleich aktiviert worden ist. Aktiv bewegte Aktinfilamente stülpen die Pseudopodien aus. Dadurch binden reißverschlussartig immer mehr phagozytäre Rezeptoren an den Mikroorganismus und rücken in dieser Region der Plasmamembran zusammen. Diese Cluster-Bildung begünstigt die weitere, wechselseitige Aktivierung der Rezeptoren durch Phosphorylierung ihrer intrazellulären Domänen. In diesem Wechselspiel wird die Phagozytose vorangetrieben. Der Mikroorganismus befindet sich schließlich innerhalb des Phagozyten, jedoch nicht frei in seinem Zytosol, sondern dicht umschlossen von der abgeschnürten Plasmamembran als Membranvesikel **(Phagosom).** Wahrscheinlich durch gezielten Transport werden **Lysosomen** an das Phagosom herangebracht. Lysosomen enthalten Enzyme (saure Hydrolasen) zur Verdauung von Proteinen, Fetten, Kohlenhydraten und Nukleinsäuren. Außerdem enthalten sie Lysozym und Proteine, die den Mikroorganismen lebenswichtige Stoffe wie Eisen oder Vitamin B_{12} entziehen. Die Membranen von Lysosom und Phagosom verschmelzen unter ATP-Verbrauch zum **Phagolysosom,** in dem der phagozytierte Fremdkörper verdaut wird. Dieser Vorgang wird durch einen primär aktiven Transport von Protonen in das Phagolysosom hinein unterstützt. Viele Bakterien werden durch den pH-Abfall abgetötet oder können sich nicht mehr vermehren. Dagegen liegt das pH-Optimum der lysosomalen Enzyme im sauren Bereich.

Produktion von Sauerstoffradikalen

Durch Stimulation eines Phagozyten wird seine membranständige NADPH-Oxidase aktiviert, die unter Oxidation von NADPH zu $NADP^+$ die Reduktion von molekularem Sauerstoff zu Superoxidanionen ($O_2^{\cdot-}$) katalysiert. Superoxidanionen werden durch Superoxiddismutase zu Wasserstoffperoxid (H_2O_2) reduziert. Wasserstoffperoxid und Superoxidanionen reagieren zusammen unter Bildung hochreaktiver Hydroxylradikale ($OH^{\cdot}$). Chloridionen werden unter Katalyse durch Myeloperoxidase von Wasserstoffperoxid zu Hypochloridanionen (OCl^-) oxidiert. Hypochloridanionen reagieren mit Wasserstoffperoxid zu Singulet-Sauerstoff ($^1O_2$), einer hochenergetischen Form von Sauerstoff, die Kohlenstoffdoppelbindungen angreift. Aktivierte Phagozyten exprimieren zudem die induzierbare NO-Synthetase (iNOS). Von ihr generiertes $NO^{\cdot}$ reagiert mit Superoxidanionen zu Peroxinitrit ($ONOO^-$). Dies alles geschieht im Wesentlichen innerhalb des Phagolysosoms, in dem mit den genannten reaktiven Sauerstoffspezies zusätzliche, hochpotente Mechanismen zur Peroxidation bakterieller Membranlipide und Proteine zur Verfügung stehen. Reaktive Sauerstoffspezies sind daher bakterizid. Während dieser Reaktionen verbraucht der Phagozyt vermehrt Sauerstoff („respiratory burst"). Phagozyten selbst sind gegen Sauerstoffradikale gut geschützt, nicht jedoch das sie umgebende Gewebe.

Klinik Septische/chronische Granulomatose

Die NADPH-Oxidase besteht aus 4 Untereinheiten, die von 4 verschiedenen Genen codiert werden. An allen können Defekte auftreten, die X-chromosomal oder autosomal rezessiv vererbt werden. In keinem dieser Fälle können die Phagozyten Superoxidanionen bilden. Weil deswegen phagozytierte Mikroorganismen nicht getötet werden können, leiden die betroffenen Kinder unter Pneumonien, Infektionen der Lymphknoten und Abszessen an der Haut, der Leber und anderen inneren Organen. Die intrazellulär persistierenden, mikrobiellen Antigene induzieren eine gesteigerte, zellvermittelte Immunantwort, welche zur Bildung von Granulomen führt.

… und einige entkommen doch!

Bakterien, die auf die beschriebene Weise direkt von Makrophagen beseitigt werden können, verursachen meist keine Erkrankung, sie sind nicht pathogen. Viele **Bakterien** haben jedoch Schutzmechanismen gegen Makrophagen entwickelt:

- Sie sind mit einer dicken Polysaccharid- oder Lipidkapsel umgeben, an die Makrophagen nicht binden können,
- sie besitzen eine besonders verdauungsresistente Zellwand,
- sie produzieren Toxine, die Phagozyten (und andere Zellen) schädigen oder ihre Funktionen hemmen.

Viren besitzen keine bakterienähnlichen, unveränderlichen Moleküle und werden nur selten von Makrophagen direkt erkannt.

MERKE

Alle Mikroorganismen, die der unmittelbaren Phagozytose entkommen, sind potenziell pathogen.

7.1.3 Komplementsystem

Funktionen Das Komplementsystem (➤ Abb. 7.3) besteht aus Plasmaproteinen, von denen einige an Fremdoberflächen, insbesondere Bakterien, binden können. Diese Proteine sind sozusagen lösliche Rezeptoren der angeborenen Abwehr. Bei ihrer Bindung setzen sie eine Kaskade sich untereinander aktivierender Enzyme, das Komplementsystem, in Gang. Komplementfaktoren sind im Blutplasma sonst in inaktiver Form enthalten, sodass sie den eigenen Körper nicht schädigen. Aktivierte Komplementfaktoren lösen Entzündungsreaktionen aus, wirken chemotaktisch, opsonieren Mikroorganismen (machen sie für Phagozyten „schmackhaft") und lysieren sie in wenigen Fällen. Körpereigene Zellen werden durch komplementinhibierende Faktoren geschützt.

085 Text: Nomenklatur der Komplementfaktoren

MERKE

Opsonierung: das Komplementsystem bereitet Bakterien für die Phagozytose vor.

Drei Wege, ein Ziel

Es gibt 3 Wege zur Aktivierung des Komplementsystems, den „klassischen" Weg, den „alternativen" Weg und den „Lektin"-Weg. Alle Wege münden in die Aktivierung einer C3- und darauf folgend einer C5-Konvertase. Das allen gemeinsame Ergebnis ist die Aktivierung von Entzündung, Chemotaxis und Phagozytose sowie die Bildung des Membranangriffskomplexes (MAC), durch den eine Pore in der angegriffenen Membran erzeugt werden kann.

Klassischer Weg

Aktivierung Der klassische Weg wird aktiviert, indem der Komplementfaktor C1q an pathogene Oberflächen bindet. C1q besteht aus 3 Untereinheiten, deren jede 2 globuläre Köpfe hat, die calciumabhängig an Zucker binden (Lektindomänen) und die durch kollagenähnliche Schwänze miteinander verbunden sind. C1q gehört daher zur Proteinfamilie der Kollektine. Je 2 Moleküle C1r und C1s bilden ein inaktives Tetramer, das mit C1q assoziiert ist. Bindung wenigstens zweier Lektindomänen von C1q an ein Pathogen führt zu einer Formänderung des $C1q:C1r_2:C1s_2$-Komplexes, durch die sich die beiden C1r-Moleküle gegenseitig und sodann als aktive Serinproteasen die C1s-Moleküle proteolytisch aktivieren.

C1 wird besonders effektiv aktiviert, wenn es an C1-Bindungsstellen der Fc-Teile von Antikörpern in Antigen-Antikörper-Komplexen bindet. Dabei sind Antikörper der Klasse IgM wegen ihrer pentameren Struktur mit 5 Fc-Teilen wirksamer als andere Antikörper (➤ Kap. 7.3.1). Auch durch Protein A aus der Zellwand von Staphylococcus aureus, welches direkt Fc-Teile von Antikörpern bindet und dadurch Antigen-Antikörper-Komplexe imitiert, kann der klassische Weg aktiviert werden. Das Kollektin C1q kann jedoch auch direkt an Kapsel- oder Zellwandbestandteile einiger Bakterien und an einige Viren binden, wodurch der klassische Weg auch antikörperunabhängig aktiviert werden kann.

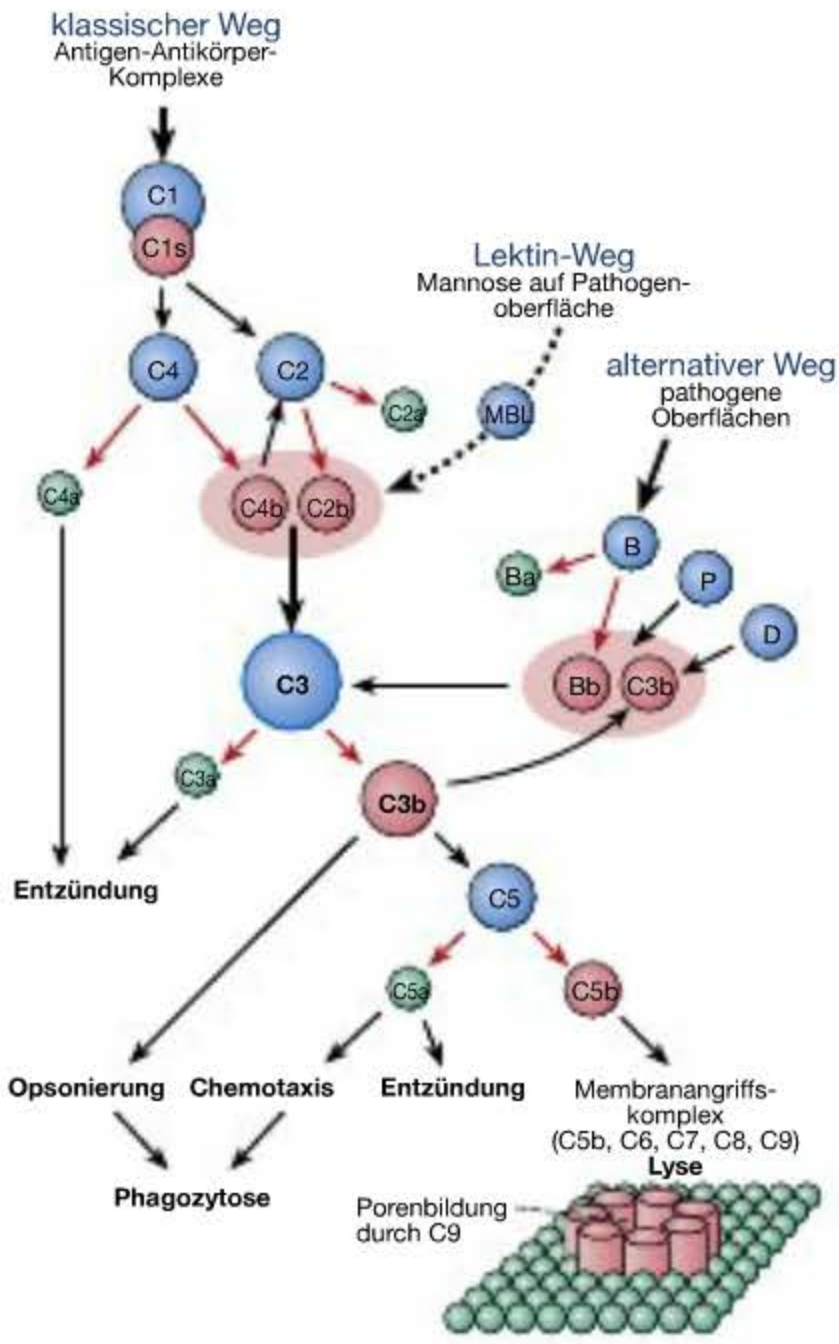


Abb. 7.3 Komplementaktivierung. Das Komplementsystem besteht aus einer Anzahl von Plasmaproteinen (blau), die über 3 unterschiedliche Wege aktiviert werden: klassischer Weg, alternativer Weg, Lektin-Weg. Diese Aktivierung führt meist zu einer Spaltung der Faktoren in einen größeren (rot) und einen kleineren (grün) Teil. Diese Spaltprodukte triggern entweder die Aktivierung weiterer Faktoren („Komplementkaskade") oder besitzen direkte biologische Wirkungen: Entzündung, Chemotaxis, Opsonierung, Lyse. Die Reaktionen der Komplementkaskade laufen im Allgemeinen nur an Oberflächen ab, wenn diese durch Antikörper markiert sind (klassischer Weg) oder körperuntypische chemische Strukturen aufweisen (klassischer Weg, alternativer Weg, Lektin-Weg). Es sind nur die Hauptwirkungen der jeweiligen Faktoren dargestellt.

MERKE

Der klassische Weg wird durch Antigen-Antikörper-Komplexe sowie einige weitere, eindeutig körperfremde Substanzen aktiviert.

Weiterer Ablauf Trifft aktiviertes C1/C1s auf C4 (Strukturprotein), spaltet es dies zu C4a und C4b. C4a diffundiert als schwacher Entzündungsmediator in die Umgebung. C4b expo-

niert eine Thioestergruppe, die kovalente Ester- und Amidbindungen an Zellmembranen eingeht. Von der Zellmembran wegdiffundierendes C4b wird durch hydrolytische Spaltung dieser Thioestergruppe inaktiviert, sodass sich die Komplementaktivierung nicht ungerichtet ausbreitet. Membrangebundenes C4b hat eine hohe Affinität für C2 (Serinprotease). Nur wenn C2 an C4b gebunden ist, wird es von C1s gespalten. So bleibt auch die Aktivität der C2b-Serinprotease auf die Oberfläche des Pathogens beschränkt. Der Komplex aus C4b und C2b ist die C3-Konvertase des klassischen Wegs: C3 (Strukturprotein) wird von diesem Komplex in C3a und C3b gespalten. C3a diffundiert in die Umgebung und ist ein entzündungsförderndes Chemotaxin. C3b (zum Teil zusammen mit dem C4b/C2b-Komplex) bindet sich kovalent an Membranen und ist ein sehr wirksames Opsonin. Wenn mehr als ca. 5000 C3b-Moleküle auf der Membran einer Zelle verankert sind, kann diese durch das Komplementsystem lysiert werden. Nicht membrangebundenes C3b wird durch spontane Hydrolyse inaktiviert.

MERKE

C3b ist ein sehr wirksames Opsonin. C3a ist ein Entzündungsmediator und Chemotaxin.

Klinik **Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie (PNH)**

Körpereigene Zellen können sich vor Angriffen des Komplementsystems schützen. So besitzen sämtliche Blutzellen und Endothelzellen an ihrer Oberfläche einen Faktor, der die Dissoziation und damit Inaktivierung der C3-Konvertase sowohl des klassischen als auch des alternativen Wegs fördert. Dieser Faktor heißt DAF (Decay Accelerating Factor) und ist mit einem Glykosyl-Phosphatidyl-Inositol-Anker (GP-I-Anker) auf ihrer Membran befestigt. Patienten mit einem genetischen Defekt dieses GP-I-Ankers haben u. a. keinen DAF auf ihren Erythrozyten. Sie leiden unter der PNH, einer hämolytischen Anämie, bei der Erythrozyten vermehrt durch Komplement lysiert werden.

Lektin-Weg

Wie Makrophagen mit ihrem Mannoserezeptor, so kann auch das Komplementsystem die Zugänglichkeit von Mannoseresten auf Oberflächen von Bakterien zu deren Erkennung nutzen. Dazu vergehen jedoch 1–2 Tage nach Infektion, denn so lange benötigt die Leber zur Synthese der sog. Akute-Phase-Proteine. Zu diesen gehört das mannanbindende Lektin (MBL), ein Kollektin, das vergleichbar aufgebaut ist wie C1q. Mit MBL assoziiert sind die Serinproteasen MASP1 und MASP2. Bindet MBL an Mannosereste, werden diese Serinproteasen aktiviert. Danach geht es genau wie im klassischen Weg mit der Aktivierung von C4 und C2 weiter. Im Ergebnis entsteht auf der angegriffenen Membran die C3-Konvertase des klassischen Wegs.

Alternativer Weg

Im Unterschied zu den beiden vorgenannten Wegen wird der alternative Weg nicht durch Bindung an Fremdoberflächen, sondern spontan gestartet. Dadurch steht er jederzeit und nicht erst nach vermehrter Synthese von Antikörpern (klassischer Weg) oder MBL (Lektin-Weg) für Abwehrreaktionen zur Verfügung. Die Selbst-Fremd-Unterscheidung beruht darauf, dass dieser Weg einerseits auf Fremdoberflächen dramatisch verstärkt und andererseits auf körpereigenen Zellen gehemmt wird.

Spontaner Start Mit einer Rate von etwa 0,005% pro Minute kommt es im Plasma zur spontanen Hydrolyse der Thioesterbindung in C3. So wird C3 aktiviert, ohne einen kleineren Teil (C3a) abzuspalten, und bindet den Faktor B.

Weiterer Ablauf An diesen Komplex wiederum lagert sich Faktor D an. Faktor D zirkuliert im Plasma als aktive Serinprotease, die ihr Substrat (Faktor B) jedoch nur spaltet, wenn dieses an C3 gebunden ist. Nach Abspaltung von Ba ist Bb eine aktive Serinprotease, und der entstandene Komplex $C3(H_2O)Bb$ kann als initiierende C3-Konvertase in flüssiger Phase betrachtet werden. Noch immer in flüssiger Phase spaltet $C3(H_2O)Bb$ weiteres C3 zu C3a und C3b. Dieses C3b wird entweder durch spontane Hydrolyse inaktiviert oder geht mit seiner Thioestergruppe kovalente Bindungen auf Zellmembranen ein. Bindet C3b an pathogene Oberflächen, lagert sich auch hier Faktor B an. Damit ist die Entscheidung zur weiteren Aktivierung des Komplementsystems gefallen. Unter Beteiligung von Faktor D entsteht der Komplex C3bBb, die membranständige C3-Konvertase des alternativen Wegs. Auf körperfremden Zellen kommt eine Verstärkungsschleife in Gang: C3bBb spaltet weiteres C3, das entstehende C3b heftet sich an die aktivierende Oberfläche usw. Der Komplex wird durch Properdin (Faktor P), ein von Endothelzellen sezerniertes Plasmaprotein, welches gut an Mikroorganismen bindet, sehr wirksam stabilisiert. Zu dieser Verstärkungsschleife kommt es natürlich auch dann, wenn C3b initial durch die C3-Konvertase des klassischen Wegs generiert worden ist.

Hemmung auf körpereigenen Zellen Auf körpereigenen Zellen konkurrieren Faktor H (ein Plasmaprotein mit Affinität für Sialinsäure auf Vertebratenzellen), Membran-Kofaktor-Protein (MCP bzw. CD46) und Komplementrezeptor-1 (CR1) mit Faktor B um die Bindung an C3b. Daher kann Faktor B auf körpereigenen Zellen kaum an C3b binden. Diese 3 Faktoren sind Kofaktoren für die komplementregulatorische Serinprotease Faktor I. Faktor I bindet bei Anwesenheit eines der 3 Kofaktoren an C3b und inaktiviert es durch proteolytische Spaltung. Dabei entsteht membrangebundenes, aber inaktives C3b (iC3b oder C3bi), welches weiter zu C3dg (membrangebunden) und C3c gespalten wird. Die Faktoren H und I können C3b auch in flüssiger Phase inaktivieren.

086 Text: Komplement verstärkt die adaptive Abwehr

MERKE

Der alternative Weg ist spontan (d. h. ständig) aktiv, auf pathogenen Oberflächen wird er dramatisch verstärkt, auf körpereigenen Zellen gehemmt.

Klinik Faktor-I-Mangel

Genetisch bedingt und autosomal-rezessiv vererbt geht ein Mangel an Faktor I mit erhöhter Anfälligkeit für pyogene (eiterbildende) Bakterien einher. Ursache dafür ist, dass die verminderte Inhibition von C3b zu einer Erhöhung der basalen Komplementaktivierung und damit zum Verbrauch von Komplementfaktoren führt, die deshalb zur Abwehr von Bakterien fehlen. Darüber hinaus ist iC3b zwar nicht in der Lage, das Komplementsystem zu aktivieren, es ist jedoch ein gutes Opsonin. Gerade dies ist zur Abwehr pyogener Bakterien besonders wichtig. Es könnte also sein, dass Faktor I nicht nur C3b auf körpereigenen Zellen inaktiviert, sodern auch eine Rolle bei der Opsonierung von Bakterien spielt.

Gemeinsamer Weg und Lyse

Alle 3 Aktivierungswege führen zu membrangebundenem C3b. Im klassischen Weg ist der Komplex C4bC2bC3b, im alternativen Weg $C3b_2Bb$ als C5-Konvertase aktiv. C5 wird von diesen Konvertasen gebunden und zu C5a und C5b gespalten. C5a ist ein noch stärkeres Chemotaxin als C3a. Mit C5b beginnt der lytische Weg: C5b dient als Akzeptor für C6, welches seinerseits C7 und C8 bindet. Der entstehende Komplex hat freiliegende hydrophobe Regionen, mit denen er sich in die Plasmamembran einfügt und ein kleines Loch in der Membran bildet. Durch Anlagerung mehrerer C9-Faktoren wird der Membranangriffskomplex (MAC) zu einer Pore ausgeweitet. Dies führt zum Tod der Zielzelle.

MERKE

Die Wirksamkeit des MAC in der Immunabwehr ist auf Mikroorganismen mit Lipidmembranen als äußerer Oberfläche beschränkt.

Schutz körpereigener Zellen

Körpereigene Zellen werden durch spezielle membranständige Proteine vor Lyse geschützt. Zu diesen zellständigen Proteinen gehören **DAF** (s. o.), Komplementrezeptor-1 (**CR1;** s. o.), **MCP** (s. o.) und **CD59,** das auch als Protektin bezeichnet wird. CD59 ist, wie DAF, mit einem GP-I-Anker auf der Plasmamembran befestigt. Es hemmt die Bindung von C9 an den C5b,6,7,8-Komplex und damit die Bildung des MAC. Wie das Fehlen von DAF auf der Erythrozytenoberfläche ist daher auch das von CD59 mitverursachend für die paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie (s. o.). Darüber hinaus können kernhaltige Zellen durch Exozytose Bereiche ihrer Membran, die MAC enthalten, abstoßen. Auch im Plasma gibt es Proteine, die das Komplementsystem hemmen. So sind normalerweise weniger als 1% des C1 als freies Molekül vorhanden, der größte Teil ist mit **C1-Inhibitor** assoziiert und dadurch blockiert. Das Plasmaprotein **Faktor H** (s. o.) verhindert auf körpereigenen Zellen die Bildung der membranständigen C3-Konvertase des alternativen Wegs.

Klinik Hereditäres Angioödem (HAE)

C1-Inhibitor ist ein Serinproteasenhemmer, der auch Faktor XIIa (Kontaktaktivierungssystem), Kallikrein (Bradykininsynthese) und Plasmin (Fibrinolyse) hemmt. Wenn C1-Inhibitor fehlt oder inaktiv ist, kommt es zu anfallsweisen Angioödemen, besonders im Gesicht, in den oberen Atemwegen oder im Gastrointestinaltrakt. Als hereditäres Angioödem (HAE) wird eine solche Störung autosomal-dominant vererbt. Sie ist die häufigste Erkrankung des Komplementsystems und kann durch Hemmer des Angiotensin-Converting-Enzyms (ACE-Hemmer) verstärkt werden, welche daher bei solchen Patienten kontraindiziert sind.

Opsonierung

Prinzip „Die Phagozyten fressen die Mikroben nur, wenn die Mikroben für sie hübsch mit Butter bestrichen sind" (George Bernard Shaw in „Das Dilemma des Doktors"). Die Butter ist C3b (auch C4b), und der beschriebene Effekt heißt Opsonierung (etwas schmackhaft machen).

Bedeutung von C3b C3b ist kovalent an die Mikrobenoberfläche gebunden. Daher können alle Zellen mit Komplementrezeptoren für C3b und C3bi, insbesondere Makrophagen und neutrophile Granulozyten, diese Oberflächen noch besser erkennen und an sie binden. Das erleichtert die Phagozytose extrazellulärer Mikroorganismen als Voraussetzung ihrer Präsentation erheblich (s. a. ➤ Kap. 7.3.3). Dieser Effekt des Komplementsystems ist für die Abwehr der wichtigste.

087 Text: Komplementrezeptoren

Bedeutung von C5a Die Phagozytose der mit Komplement opsonierten Mikroorganismen wird zusätzlich dadurch erleichtert, dass C5a sich durch Diffusion vom Ort seiner Aktivierung entfernt und so einen chemotaktischen Gradienten erzeugt. Makrophagen und Granulozyten verfügen über einen C5a-Rezeptor, der dem bereits beschriebenen fMLP-Rezeptor sehr ähnlich ist. Wie fMLP kann auch C5a Phagozyten G-Protein-abhängig aktivieren und ist ein starkes, körpereigenes **Chemotaxin.** C5a, C3a und in geringerem Maße auch C4a sind außerdem Entzündungsmediatoren.

Kooperativität der Faktoren Mit CR1 bindet ein Phagozyt an ein von Komplement angegriffenes Bakterium. Dies würde zur Phagozytose nicht genügen. Erst zusätzliche Aktivierung der Zelle, z. B. durch C5a, führt zur Phagozytose des Mikroorganismus.

MERKE

C5a ist ein sehr wirksames Chemotaxin.

Klinik Mangel an Komplementfaktoren
Ein Mangel der Faktoren C1, C2 und C4 hat wenig Konsequenzen. Offenbar ist der alternative Weg für die Abwehrfunktion des Komplementsystems ausreichend. Homozygoter C3-Mangel führt zu häufigen, pyogenen Infektionen, weil C3b als Opsonin fehlt (s. a. Klinikkasten Faktor-I-Mangel). Funktionell ist also die Opsonierung die entscheidende Wirkung des Komplementsystems. Ein homozygoter Mangel von Properdin oder der Faktoren C5, C7 und C8 führt zu erhöhter Empfindlichkeit der betroffenen Patienten gegen Infektionen mit Gonokokken und Meningokokken, beide gehören zur Gattung Neisseria. Zur Abwehr von Neisserien sind also der Membranangriffskomplex (MAC) und der alternative Weg von Bedeutung (Properdin).

7.1.4 Entzündung

Klassische Entzündungszeichen

Eine akute Entzündung ist im Allgemeinen lokal begrenzt. Sie kann durch das Eindringen von Mikroorganismen oder durch Schädigung körpereigener Zellen hervorgerufen werden. Letzteres tritt u. a. bei Nekrose körpereigener Zellen (z. B. traumatische Verletzungen, physikalische und chemische Schädigung) oder bei ischämiebedingten Schäden infolge von Sauerstoffmangel (z. B. Herzinfarkt) auf. Durch lokale Vasodilatation wird die Durchblutung erhöht, was zur Erwärmung und Rötung des betreffenden Areals führt (**Calor** und **Rubor**). Gleichzeitig verlangsamt sich die Blutströmungsgeschwindigkeit und erlaubt die Margination (Bewegung zur inneren Gefäßwand) der Leukozyten. Darüber hinaus tritt eine Schwellung ein **(Tumor),** die auf die gesteigerte Gefäßpermeabilität zurückzuführen ist und durch den erhöhten Gewebedruck zur Schmerzentstehung beiträgt **(Dolor).** Infolge der erhöhten Permeabilität treten Immunglobuline, Komplementfaktoren, Fibrinogen und andere Bestandteile des Blutplasmas aus, was die Abwehr des Fremdkörpers erleichtert, seine weitere Verbreitung im Organismus verhindert und seine Eliminierung fördert. Der gleichzeitig erhöhte Lymphstrom trägt zu einem beschleunigten Transport der Fremdpartikel in die regionalen Lymphknoten bei und schafft so die Voraussetzung zur Einleitung spezifischer Immunreaktionen (➔ Kap. 7.3). Entzündliche Reaktionen können die Funktion des betroffenen Gewebes beeinträchtigen **(Functio laesa).**

MERKE
Die physiologische Bedeutung der Entzündungsreaktion besteht darin, die Verfügbarkeit der jeweils benötigten Abwehrmechanismen am Ort der Entzündung zu erhöhen und deren Arbeitsbedingungen zu optimieren.

Entzündungsmediatoren

Wirkungen Allen Entzündungen ist gemeinsam, dass Entzündungsmediatoren freigesetzt werden (➔ Tab. 7.1). Entzündungsmediatoren steigern die Myelopoese im Knochenmark (Leukozytose, ➔ Kap. 6.3.2), erhöhen die Syntheserate von Akute-Phase-Proteinen in der Leber, aktivieren das Endothel der Blutgefäße, erhöhen die Permeabilität der Blutgefäßwände, führen überwiegend zu Gefäßdilatation, aktivieren Abwehrzellen und verursachen Fieber. Sie sind also endogene (körpereigene) Pyrogene im Unterschied zu von Mikroorganismen stammenden und Fieber induzierenden Substanzen als exogenen Pyrogenen (➔ Kap. 15). Fieber nützt der Abwehr, weil die meisten Krankheitserreger bei niedrigeren Temperaturen besser wachsen, während adaptive Immunantworten bei höheren Temperaturen intensiver ablaufen.

Zytokine Von aktivierten Makrophagen werden mit Bedeutung für die Entzündung folgende Zytokine freigesetzt: Interleukin-1 (IL-1), IL-6, IL-8, IL-12 und Tumornekrosefaktor α (TNFα). Aufgrund ihrer Wirkung werden sie (mit Ausnahme von IL-12) als proinflammatorische Zytokine bezeichnet.

Tab. 7.1 Entzündungsmediatoren (Auswahl; ohne Zytokine).

Substanz(en)	Herkunft	Wirkung(en)
Histamin	Mastzellen, basophile Granulozten	Gefäßdilatation, Permeabilitätssteigerung
Serotonin (5-Hydroxytryptamin)	Thrombozyten	Gefäßdilatation, Permeabilitätssteigerung (bei „defektem" Endothel Gefäßkonstriktion, ➔ Kap. 6.5.1)
Bradykinin	Mastzellen, basophile Granulozyten	Gefäßdilatation, Permeabilitätssteigerung, Erregung von Schmerzrezeptoren
Faktoren des Komplementsystems (C3a, C4a, C5a)	Leber, Makrophagen, Endothel	Chemotaxis, Mastzellstimulation, Teil der Anaphylaxiereaktion
Leukotriene LTB_4, LTC_4, LTD_4, LTE_4	Granulozyten, Gewebemakrophagen	Chemotaxis, Freisetzung lyosomaler Enzyme, Kontraktion glatter Muskulatur, Slow Reacting Substance of Anaphylaxis (SRSA)
Prostaglandine PGE_2, $PGF_{2\alpha}$	ubiquitär	Schmerzauslösung, Gefäßdilatation
plättchenaktivierender Faktor (PAF)	Granulozyten, Mastzellen, Makrophagen	Degranulation von Thrombo- und Granulozyten, Permeabilitätssteigerung
O_2-Radikale (reaktive O_2^--Metaboliten)	Makrophagen, Neutrophile	Membranschädigung, Peroxidation, Zytotoxizität

- **IL-1** aktiviert Endothelzellen der Blutgefäße. Nur das so aktivierte Endothel exprimiert an seiner Oberfläche die Adhäsionsmoleküle (E-Selektin, ICAM-1, ➤ Abb. 7.4), die Leukozyten benötigen, um aus dem Blutgefäß auszuwandern. Dies ist ein zentrales Ereignis der Entzündungsreaktion (s. u.: Rekrutierung neutrophiler Granulozyten). Monozyten und neutrophile Granulozyten werden durch IL-1 zur Synthese von IL-6 und IL-8 angeregt, auch die Serumkonzentrationen von IFNγ und TNFα steigen an, und die Funktion antigenpräsentierender Zellen wird verbessert. Auf das hämatopoetische System wirkt IL-1 wachstumsfördernd und ruft eine Neutrophilie hervor. IL-1 fördert die Differenzierung von Prä-B-Zellen sowie ihre Expression von IgM, bei reifen B-Zellen stimuliert es Proliferation und Immunglobulinsynthese. Bei peripheren T-Zellen erhöht IL-1 die Expression von IL-2, IL-2-R, IL-3, IL-4 und IL-5. Systemisch bewirkt IL-1 Fieber, Somnolenz, Hypalgesie, Gelenk- und Muskelschmerzen, Anorexie und die Synthese von Akute-Phase-Proteinen in der Leber. Chronisch erhöhte IL-1-Konzentrationen führen durch Aktivierung von Osteoklasten zum Abbau von Knochen und Knorpel. IL-1 stimuliert die Freisetzung von ACTH aus dem Hypophysenvorderlappen, ACTH die Freisetzung von Cortisol aus der Nebennierenrinde, und Cortisol senkt schließlich die Synthese von IL-1 (falls es mit der negativen Rückkoppelung klappt und die Entzündung nicht chronisch wird; s. a. ➤ Kap. 18.2).
- **IL-6** erhöht die Antikörperproduktion von B-Lymphozyten und die Sensitivität von T-Lymphozyten für IL-2. Es stimuliert Wachstum und Differenzierung von B- und T-Lymphozyten sowie von Makrophagen und regt die Thrombopoese an (➤ Kap. 6.5.1, Klinikkasten „Störungen der Thrombozytenzahl"). Es verursacht Fieber, dessen Höhe mit der systemischen Konzentration von IL-6 korreliert, und regt die Leber zur Synthese der Akute-Phase-Proteine an.
- **IL-8** wirkt chemotaktisch auf Leukozyten, insbesondere neutrophile Granulozyten, erhöht die Bindungsfähigkeit ihrer Adhäsionsmoleküle der β_2-Integrine CD11a/CD18, CD11b/CD18 (CR3) und CD11c/CD18 (CR4) und aktiviert neutrophile Granulozyten.
- **IL-12** stimuliert Proliferation und Ausreifung von T-Lymphozyten und natürlichen Killerzellen zu zytotoxischen Effektorzellen. Es induziert die Differenzierung von $CD4^+$-T-Zellen zu T_{H1}-Zellen, fördert dadurch die zelluläre Immunabwehr und hemmt die IgE-Produktion. Wegen dieses Wirkungsspektrums gehört IL-12 zu den immunmodulatorischen Zytokinen. In aktivierten NK- und T-Zellen stimuliert es vor allem die Produktion von IFNγ, aber auch von TNFα. In aktivierten NK-Zellen regt es die Produktion der hämatopoetisch wirkenden Zytokine IL-3, IL-6, GM-CSF und G-CSF an. Darüber hinaus wirkt es auch selbst stimulierend auf frühe hämatopoetische Stammzellen.
- **TNFα** aktiviert die Expression von Adhäsionsmolekülen auf Endothelzellen und erhöht die Permeabilität von Blutgefäßen. Systemisch induziert er Fieber und die Bildung von Akute-Phase-Proteinen. TNFα-aktivierte Endothelzellen starten die Gerinnung via Tissue Factor und Faktor VII. Im Ergebnis entsteht lokal begrenzt Thrombin, das seinerseits ein Entzündungsmediator ist und Endothelzellen und Thrombozyten aktiviert (➤ Kap. 6.5). Die erzeugten Fibrinpolymere verhindern sehr effektiv, dass sich die Erreger über die Blutbahn ausbreiten. Für diese lokale Eindämmung von Infektionen scheint TNFα zentral zu sein (Barriere-Funktion). Wird TNFα dagegen systemisch freigesetzt, sind disseminierte intravasale Koagulation, septischer Schock und multiples Organversagen die Folge (➤ Kap. 6.5.2, letzter Klinikkasten „Blutungs- und Gerinnungsstörungen"). Hohe Serumkonzentrationen von TNFα verursachen Hypoglykämie und schwere metabolische Schäden, die durch eine katabole Stoffwechsellage auf Dauer zur Kachexie führen. Er bewirkt den Tonusverlust glatter Muskelzellen und senkt die Kontraktilität des Myokards. TNFα stimuliert die Synthese von Entzündungsmediatoren, Zytokinen, Chemokinen, Akute-Phase-Proteinen und Hormonen. Er hat vielfältige fördernde (Myelopoese) und hemmende (Erythropoese?) Wirkungen auf das hämatopoetische System. Seine Effekte sind so vielfältig, weil alle Zellen – mit Ausnahme von Erythrozyten – TNF-Rezeptoren besitzen, die darüber hinaus intrazellulär gleichzeitig(?) 2 grundsätzlich verschiedene Signalwege aktivieren: Einer dieser Signalwege führt zur Aktivierung von Caspasen und damit zum programmierten Zelltod (Apoptose), der andere zur Aktivierung des Transkriptionsfaktors NFκB, zu dessen zahlreichen Zielgenen auch antiapoptotisch wirkende Gene gehören (➤ Kap. 20.2).

Mastzellen, Histamin Die Komplementfaktoren C3a und C5a sind sehr potente Aktivatoren von Mastzellen. Aktivierte Mastzellen wiederum setzen eine Fülle von Entzündungsmediatoren frei. Ihr charakteristischer Entzündungsmediator ist das **Histamin.** Durch Aktivierung spezifischer Rezeptoren (H_1-Rezeptoren) erhöht es die Gefäßpermeabilität drastisch und wirkt in der Lunge bronchokonstriktiv. Durch die Induktion der NO-Produktion in Endothelzellen wirkt es in Blutgefäßen als Dilatator und erhöht die Durchblutung des betroffenen Gewebes. Weil die Durchblutung vermehrt ist und die Gefäßpermeabilität steigt, treten mehr Komplementfaktoren und Antikörper aus dem Blut in das Gewebe aus. Mastzellen können über spezielle Rezeptoren (Fc_ε) durch IgE (➤ Kap. 7.3.1) aktiviert werden. Histamin ist der dominierende Entzündungsmediator bei Allergien vom Sofort-Typ (Überempfindlichkeitsreaktion Typ I).

MERKE

Histamin ist der charakteristische Entzündungsmediator der Mastzellen und dominierend bei Allergien vom Sofort-Typ (Überempfindlichkeitsreaktion Typ I).

Bradykinin Das Kontaktaktivierungssystem aus Faktor XIIa und Präkallikrein (➤ Kap. 6.5.2) führt im entzündeten Gewebe zu einer erhöhten Produktion von Bradykinin. Bradykinin ist ein Vasodilatator und erhöht die Gefäßpermeabilität.

Arachidonsäure, PAF In praktisch allen aktivierten Entzündungszellen sowie in verletztem Gewebe ist der Arachidonsäuremetabolismus erhöht. Durch Phospholipase A_2 wird dann z. B. Phosphatidylcholin aus der Plasmamembran zu Arachidonsäure und Lyso-Phosphatidylcholin gespalten:

- **Arachidonsäure** wird zu Prostaglandinen und Leukotrienen umgewandelt: **Prostaglandin E_2** ist ein Vasodilatator und erhöht die Gefäßpermeabilität; so potenziert es die Effekte von Histamin und Bradykinin. Die Unterbrechung seiner Produktion durch Hemmstoffe der Cyclooxygenase (z. B. durch Acetylsalicylsäure) wirkt daher entzündungshemmend. **Leukotrien B_4** wird von neutrophilen Granulozyten produziert, für die es auch ein starkes Chemotaxin ist.
- Phospholipase A_2 konvertiert außerdem 1-alkyl-2-acyl-glycero-3-Phosphocholin zu lyso-PAF. Lyso-PAF wird zu **plättchenaktivierendem Faktor (PAF)** acetyliert („remodeling route", dieser Weg ist bei Entzündungsreaktionen entscheidend und weicht von der De-novo-Synthese ab). PAF aktiviert nicht nur Thrombozyten, sondern auch Leukozyten und ist daher ebenfalls ein potenter Entzündungsmediator.

Akute-Phase-Proteine

Solange die Vorgänge der unspezifischen Abwehr lokal begrenzt bleiben, ergeben sich keine wesentlichen Veränderungen in der Zusammensetzung des Blutes. Sind jedoch größere Gewebebezirke betroffen, können durch Zytokine systemische Reaktionen hervorgerufen werden.

MERKE

Eine frühe systemische Reaktion ist der Konzentrationsanstieg der Akute-Phase-Proteine im Plasma.

Akute-Phase-Proteine werden in der Leber nach Stimulation durch IL-6 (aber auch IL-1 und TNFα) aus aktivierten Makrophagen (oder aus Fibroblasten oder Endothelzellen) vermehrt gebildet. Etwa 1–2 Tage nach Beginn einer Entzündung sind diese Proteine in erhöhter Konzentration im Plasma messbar. Zu ihnen gehören u. a.:

- C-reaktives Protein (CRP): bindet calciumabhängig an bakterielle Oberflächen, wirkt als Opsonin und trägt zur Aktivierung des Komplementsystems (klassischer Weg) bei,
- mannanbindendes Lektin (MBL): aktiviert den Lektin-Weg des Komplementsystems und die Phagozytose durch Makrophagen,
- Komplementfaktoren C1–C9, insbesondere C3 und C4,
- Prothrombin: dient der Gerinnung und kann dadurch die Ausbreitung von Mikroorganismen hemmen,
- Fibrinogen: dient, wie Prothrombin, der Gerinnung und fungiert nach seinem Austritt in das Gewebe als Leitstruktur für auswandernde Leukozyten (Abwehr) oder Endothelzellen (Angiogenese und Wundheilung), darüber hinaus sind Fibrinbruchstücke Entzündungsmediatoren,
- Präkallikrein: zusammen mit Faktor XII Bestandteil des Oberflächenkontaktaktivierungssystems, erhöht die Produktion von Bradykinin, einem wichtigen Entzündungsmediator,
- α_1-Antitrypsin (ein Proteaseninhibitor) und Coeruloplasmin (ein Radikalfänger) schützen das Gewebe vor körpereigenen Abwehrmechanismen.

Klinik Blutsenkungsgeschwindigkeit

Einige Akute-Phase-Proteine, insbesondere Fibrinogen und α_2-Makroglobulin, fördern die Aggregation von Erythrozyten. Die Aggregationsneigung ist daher bei Entzündungen (auch bei neoplastischen Erkrankungen) deutlich gesteigert. Dies führt zu einer Zunahme der Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG), d. h. der Geschwindigkeit, mit der die Erythrozyten in mit Citrat ungerinnbar gemachtem Blut in einer senkrechten Röhre unter dem Einfluss der Schwerkraft sedimentieren. Die normale Blutsenkungsgeschwindigkeit liegt beim Mann unter 15 mm/h, bei der Frau unter 20 mm/h. Sie kann bei bestimmten Erkrankungen derart beschleunigt sein, dass sich schon nach einer Stunde die Erythrozyten fast vollständig vom Blutplasma getrennt haben, so z. B. beim Plasmozytom, einer neoplastischen Entartung der Plasmazellen. Die Messung der BSG ist ein einfacher, unspezifischer Suchtest für pathologische Vorgänge im Körper, wie Entzündungen oder Karzinome.

Rekrutierung neutrophiler Granulozyten

Leukozyten-Pools Neutrophile Granulozyten sind die weitaus zahlreichsten Leukozyten des peripheren Blutes (zirkulierender Pool; ➤ Kap. 6.3, ➤ Tab. 6.4), etwa noch einmal so viele dieser Zellen sind in der Lunge, z. B. durch reversible Anheftung an venoläre Endothelzellen, „geparkt" (marginierter Pool) und können von dort, u. a. durch Sympathikusaktivierung, schnell ins periphere Blut gelangen. Sie emigrieren im Rahmen einer Entzündungsreaktion massenhaft aus dem Blut in das entzündete Gewebe (Extravasation).

Extravasation Die Extravasation ist in mehrere Phasen untergliedert (➤ Abb. 7.4) und erreicht ihr Maximum innerhalb der ersten 6 Stunden einer Entzündungsreaktion.

- **Produktion von Entzündungsmediatoren:** Zunächst kommt es im Bereich der Entzündung z. B. durch geschädigte Fibroblasten oder ortsständige Gewebemakrophagen zur Produktion von Entzündungsmediatoren. Diese Zytokine (z. B. IL-1, TNFα) regen Endothelzellen der Blutgefäße an, weitere Zytokine zu produzieren und Adhäsionsmoleküle zu exprimieren.
- **Leukozyten-Endothel-Interaktion:** Die Endothelaktivierung sowie eine lokale Strömungsverlangsamung und hydrodynamische Margination ermöglichen – bevorzugt in postkapillären Venolen – lokale Leukozyten-Endothel-Interaktionen. Es kommt zunächst zu einer transienten Interaktion der Granulozyten mit dem Endothel (Leukozytenrollen), die im Wesentlichen durch Adhäsionsmoleküle der

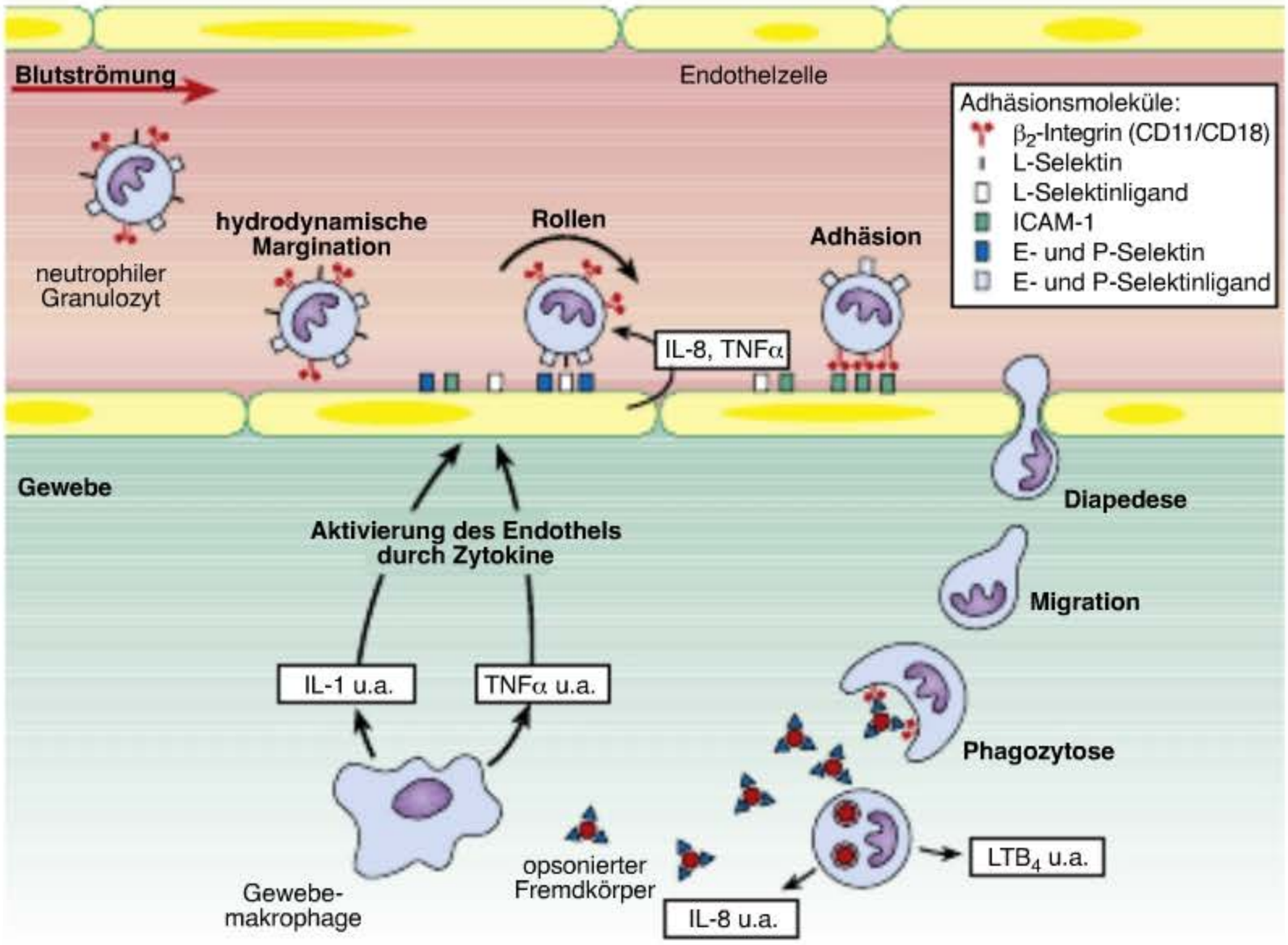


Abb. 7.4 Emigration von neutrophilen Granulozyten (Schema) im Rahmen einer Entzündungsreaktion.

Selektinfamilie vermittelt wird. Dabei bleiben die neutrophilen Granulozyten in unmittelbarer Nähe des Endothels, sodass sie durch endotheliale Zytokine, die sezerniert wurden, aber in der endothelialen Oberflächenschicht gebunden bleiben, aktiviert werden können. Darauf folgt ihre feste Adhäsion an das Endothel. Die feste Adhäsion wird insbesondere durch leukozytäre Adhäsionsmoleküle der **Integrin**familie und ihre endothelialen Bindungspartner „intercellular adhesion molecule"(ICAM)-1, ICAM-2 und VCAM-1 vermittelt.

- **Diapedese:** Die feste Adhäsion ist die Voraussetzung für eine anschließende Diapedese (Durchtritt durch die Gefäßwand), bei welcher der Leukozyt mit einem endothelialen Adhäsionsmolekül (PECAM-1 oder CD31) interagiert, das dort exprimiert wird, wo Endothelzellen aufeinandertreffen.
- **Migration:** Nach der Emigration aus dem Gefäß werden neutrophile Granulozyten und auch Monozyten durch chemotaktisch wirksame Substanzen angelockt und migrieren durch amöboide Fortbewegung unter Ausbildung von Pseudopodien zum Entzündungsort.
- **Phagozytose:** Dort beseitigen sie Fremdkörper durch Phagozytose und setzen verschiedene chemotaktische Substanzen und Entzündungsmediatoren frei.

Unterschied zu Makrophagen Neutrophile Granulozyten scheinen phagozytierte Mikroorganismen effektiver abzutöten als Makrophagen. Makrophagen sind dagegen durch ihre Fähigkeit zur Antigenpräsentation (➤Kap. 7.3.3) auch für die Aktivierung spezifischer Immunantworten (➤Kap. 7.3) sehr wichtig. Im Unterschied zu Makrophagen unterliegen neutrophile Granulozyten wenige Stunden nach ihrer Einwanderung in das Gewebe einem programmierten Zelltod, der **Apoptose** (➤Abb. 7.2). Beim Zelltod durch Apoptose zerfällt die Zelle in abgeschlossene Membranvesikel, sodass ihr Inhalt nicht in das Gewebe austritt. Diese Membranvesikel werden anschließend von Makrophagen beseitigt.

Verlauf der Entzündung

Bei einer akuten Entzündung werden ortsständige **Gewebemakrophagen** innerhalb von Minuten mobilisiert, beginnen mit der Phagozytose und produzieren Entzündungsmediatoren. Die zweite Abwehrlinie bilden die massenhaft einwandernden neutrophilen **Granulozyten** (neutrophile Phase). Dann werden **Blutmonozyten** rekrutiert, die sich nachfolgend zu Makrophagen umwandeln (monozytäre Phase). Schließlich setzen systemische Veränderungen ein, und GM-CSF, G-CSF, M-CSF, IL-1 u. a. führen zu einer vermehrten Produktion von Granulozyten und Monozyten im Knochenmark.

Die akute Entzündung wird beendet, wenn die einwandernden Phagozyten das Agens beseitigt haben. Sie kann aber auch unter Einwirkung weiterer Mediatoren (IL-1, IL-6, IL-12 u. a.) in eine spezifische Abwehrreaktion mit Anstieg der Lymphozy-

tenkonzentration in Blut und Gewebe einmünden (lymphozytäre Phase). Sind die Abwehrreaktionen beendet, setzen Wundheilungsprozesse ein, welche die Gewebsintegrität weitgehend wiederherstellen **(Restitutio ad integrum).**

7.1.5 Zytokine

Zytokinfunktionen

Zytokine (➤ Tab. 7.2) sind kleine Proteine (unter 60 kDa, meist unter 25 kDa und überwiegend Glykoproteine), die von Zellen freigesetzt werden und entweder autokrin durch Bindung an geeignete Rezeptoren auf dieselbe Zelle oder parakrin auf Nachbarzellen wirken. Einige haben auch Fernwirkungen. Durch Zytokine vermittelt gibt es zwischen den Zellen vielfältige Wechselwirkungen. Die Zellen sind durch Zytokinnetzwerke miteinander verbunden, diese Netzwerke regulieren die Aktivität der betroffenen Zellen. So werden sowohl die angeborene Abwehr als auch die adaptive Abwehr und die Hämatopoese reguliert. Einzelne Zytokinfunktionen werden daher im Zusammenhang der Entzündung (➤ Kap. 7.1.4) sowie bei B- und T-Lymphozyten behandelt. Hier sollen gemeinsame Merkmale dargestellt werden.

Nach ihren Hauptfunktionen lassen sich die Zytokine wie folgt zusammenfassen (Auswahl):

- entzündungsfördernd: IL-1, IL-6, IL-8, IL-17, TNFα,
- entzündungshemmend: IL-10, IL-11, IL-13, TGF-β,
- hämatopoesefördernd: IL-3, IL-5, IL-7, IL-11, G-CSF, M-CSF, GM-CSF, SCF,
- immunregulatorisch: IL-2, IL-4, IL-10, IL-12, IL-13, IL-15, IL-16, IFNγ, TGF-β,
- antiinfektiös: IFNα, -β, IL-28, IL-29 (Viren); TNFα (Bakterien),
- antiproliferativ: IFNγ, TNFα, TGF-β.

Klassen von Zytokinen und ihre Rezeptoren

Die von Makrophagen (➤ Kap. 7.1.4) freigesetzten Zytokine werden in dem beschriebenen Zusammenhang als „proinflammatorische Zytokine" zusammengefasst. Bei ihrer Beschreibung fiel auf, dass jedes dieser Zytokine viele verschiedene Effekte hat **(Pleiotropie)** und verschiedene Zytokine dieselben Effekte haben können **(Redundanz).** Zudem können Zytokine je nach Kombination **(„cytokine mix")** und Reihenfolge ihres Einwirkens auf Zellen unterschiedliche Effekte haben. Daher richtet sich die Klassifikation der Zytokine heute mehr und mehr nach ihren strukturellen Gemeinsamkeiten und der ihrer Rezeptoren statt nach ihren Funktionen (➤ Tab. 7.2).

Typ-I-Zytokine Zytokine, die in ihrer Tertiärstruktur 4 gebündelte α-Helices aufweisen, werden als Typ I zusammengefasst. Diese Tertiärstruktur ist für die Rezeptorbindung entscheidend. Viele dieser Zytokine stimulieren die Hämatopoese, weshalb sie auch als **Hämatopoetine** bezeichnet werden. Sie binden an Klasse-I-Rezeptoren. Diese Rezeptoren bestehen aus einer das jeweilige Zytokin spezifisch bindenden Kette, die mit weiteren Rezeptorketten assoziiert ist, welche für die Signaltransduktion entscheidend sind. Mehrere **Klasse-I-Rezeptoren** benutzen für die Signaltransduktion die ihnen dadurch gemeinsame (c = common = gemeinsam) Gamma-Kette (γc-Kette), andere die Beta-Kette (βc-Kette), wieder andere das Glykoprotein 130 (GP 130). Intrazellulär aktivieren diese Rezeptoren Proteinkinasen, die **Janus-Kinasen (Jak)** genannt werden, weil sie zuerst sich selbst gegenseitig phosphorylieren (Autophosphorylierung) und erst dann weitere als **STAT** („signal transducers and activators of transcription") bezeichnete Proteine – so, wie die 2 Gesichter des Janus nach hinten und nach vorn gerichtet waren. Phosphoryliertes STAT bildet Dimere, die in den Zellkern translozieren und dort als Transkriptionsfaktoren für bestimmte Zielgene wirken. Einige Rezeptoren aktivieren zugleich die Ras-Raf-MAP-Kinase-Kaskade, die ebenfalls der Expressionsregulation bestimmter Gene dient (➤ Kap. 18.2.1).

Typ-II-Zytokine Zytokine, die in ihrer Tertiärstruktur 6 (nicht gebündelte) α-Helices aufweisen, werden als Typ II zusammengefasst. Sie binden an Klasse-II-Rezeptoren, deren Signaltransduktion ebenfalls über den Jak-STAT-Weg erfolgt.

MERKE

Typ-I-Zytokine: 4 gebündelte α-Helices in der Tertiärstruktur; Typ-II-Zytokine: 6 nicht gebündelte α-Helices in der Tertiärstruktur.

Chemokine Zytokine, die chemotaktisch wirken, werden als Chemokine bezeichnet. Sie sind relativ klein (8–10 kDa) und werden strukturell durch die Anordnung von Cysteinen (C) in einem Motiv ihrer Aminosäuresequenz 4 Unterfamilien zugeordnet:

- α-Chemokine: 2 Cysteine werden durch eine beliebige Aminosäure getrennt (CXC),
- β-Chemokine: Cysteine werden nicht getrennt (CC),
- γ-Chemokine: es existiert nur ein Cystein (XC),
- δ-Chemokine: 2 Cysteine werden durch 3 Aminosäuren voneinander getrennt (CX_3C).

Chemokinrezeptoren sind heptahelikale Rezeptoren, die G-Protein-vermittelt Zellfunktionen aktivieren. Die Rezeptoren werden wie die passenden Chemokine benannt (die Rezeptoren für CXC-Chemokine heißen z. B. CXC-Rezeptoren) und des Weiteren einfach durchnummeriert. Für die Hauptwirkungen gibt es ein paar einfache Regeln, die zeigen, dass die der Nomenklatur zugrunde liegende Struktur doch etwas mit der Funktion der Chemokine zu tun hat: CXC-Chemokine mit dem Tripeptid Glu-Leu-Arg (ELR) wirken chemotaktisch auf neutrophile Granulozyten, CXC-Chemokine ohne ELR steuern das Homing der Lymphozyten, und CC-Chemokine stimulieren die Wanderung von Monozyten und anderen Zellen.

Interferone Typ-I-Interferone, zu denen bis zu 20 verschiedene Interferone gehören können, werden den Untergruppen IFNα, IFNβ und IFNω zugeordnet und wirken antiviral. Das überwiegend immunmodulatorisch wirkende IFNγ wird zu

Tab. 7.2 Zytokine (Auswahl).

Zytokin	Rezeptorfamilie	Herkunft	Wirkung
Typ-I-Zytokine	Klasse-I-Rezeptoren		
Interleukin 2 (IL-2) Glykoprotein, Monomer, 14–17 kDa	Hämatopoetinrezeptoren mit gemeinsamer Gamma-Kette (γc)	aktivierte $CD4^+$-T-Zellen, auch $CD8^+$-T-Zellen	• Proliferation und Differenzierung reifer T-Zellen • intrathymische Entwicklung $CD4^+CD25^+$-T-Zellen • Stimulation der Synthese von IL-2, -3, -4, -5, -6, GM-CSF und IFNγ in reifen T-Zellen • Proliferation und Synthese der J-Kette in B-Zellen • Differenzierung und Aktivierung von NK-Zellen • Steigerung der Zytotoxizität von Monozyten und Makrophagen
Interleukin 4 (IL-4) Glykoprotein, Monomer, 18–20 kDa		Typ-2-polarisierte T-Zellen, reife $CD4^+$ $CD8^-$-T-Zellen, $CD4^+$-NK-T-Zellen, reife Thymozyten, Mastzellen	• Stimulation von Stammzellen in der Entwicklung von T-Zellen und B-Zellen • Proliferation und Differenzierung reifer B-Zellen, Antikörperklassenwechsel zu IgG_1 und IgE • Differenzierung zytotoxischer Effektorzellen • Typ-2-Polarisierung naiver T-Zellen • Induktion von VCAM-1 und CCL2 (MCP1) auf Endothelzellen • Hemmung von Makrophagen
Interleukin 7 (IL-7) Glykoprotein, Monmer, 25 kDa		Stromazellen und Epithelzellen in Knochenmark, Thymus und Milz	• B-Zell-Differenzierung im Prä-B-Zell-Stadium • Proliferation von T-Zell-Vorläuferzellen • Ausreifung doppelt positiver Thymozyten zu reifen T-Zellen • Differenzierung von T-Zellen und NK-Zellen zu zytotoxischen Effektorzellen • Hemmung der Apoptose und damit Expansion von T-Gedächtniszellen
Interleukin 15 (IL-15) Glykoprotein, Monomer, 14–15 kDa		aktivierte T-Zellen, Monozyten, Makrophagen, Epithelzellen, Fibroblasten, Keratinozyten, Myokardzellen, Hepatozyten, Knochenmarkstromazellen, Skelettmuskelzellen u. a.	• Aktivierung dendritischer Zellen • klonale T-Zell-Expansion • Hemmung der Apoptose und damit Expansion von T-Gedächtniszellen • Proliferation und Stimulation der Zytotoxizität von aktivierten T-Zellen und NK-Zellen • Chemotaxin für T-Zellen • Stimulation der Synthese von IFNα und IFNγ in NK-Zellen • Stimulation der Immunglobulinsynthese in stimulierten B-Zellen
Interleukin 3 (IL-3) Glykoprotein, Monomer, 20–32 kDa	Hämatopoetinrezeptoren mit gemeinsamer Beta-Kette (βc)	T-Zellen, Stromazellen, Makrophagen	• Proliferation und Differenzierung hämatopoetischer Stammzellen mit Ausnahme lymphoider Zellen • Stimulation von Makrophagen: Proliferation, Phagozytose, MHC-II-Expression, Synthese von IL-1, -6 und TNFα • erhöht antikörpervermittelte Zytotoxizität eosinophiler Granulozyten • erhöht Superoxidanionenproduktion und Chemotaxis neutrophiler Granulozyten
Interleukin 5 (IL-5) Glykoprotein, Homodimer, 40–50 kDa		aktivierte T_{H2}-Zellen, Mastzellen, eosinophile Granulozyten	• Reifung, Aktivierung und Überleben eosinophiler Granulozyten • Eosinophilie im peripheren Blut • Differenzierung basophiler Granulozyten • Differenzierung präaktivierter B-Zellen • Isotypwechsel zu IgA
GM-CSF (Granulozyten-Monozyten-Colony-Stimulating-Factor) Glykoprotein, Monomer, 20–30 kDa		T-Zellen, Makrophagen, Fibroblasten, Endothelzellen, Mastzellen	• Stimulation myeloischer Vorläuferzellen • Stimulation der Synthese von IL-1, -6, G-CSF und M-CSF in reifen neutrophilen Granulozyten und Makrophagen • erhöht antikörpervermittelte Zytotoxizität von Makrophagen und Granulozyten • erhöht Superoxidanionenproduktion und Phagozytose

Tab. 7.2 Zytokine (Auswahl). *(Forts.)*

Zytokin	Rezeptorfamilie	Herkunft	Wirkung
Interleukin 6 (IL-6) Glykprotein, Monomer, 21–26 kDa	Ig-Superfamilie mit GP-130	aktivierte T-Zellen, Endothelzellen, Makrophagen, Fibroblasten, Mastzellen, Epithelzellen, Stromazellen des Knochenmarks, verschiedene Tumorzellen	➢ Kap. 7.1.4, „Entzündungsmediatoren"
Interleukin 11 (IL-11) 19-kDa-Protein, Monomer	Hämatopoetinrezeptor mit GP-130	Epithelien der Lunge, Endothelzellen der Venen, Keratinozyten der Haut, Fibroblasten des Knochenmarks, Neurone des ZNS, Thymus, Uterus, Testes	• Förderung der Hämatopoese (Thrombozytopoese, Erythropoese, Myelopoese) • stimuliert Reifung von Megakaryozyten mit Erhöhung der peripheren Thrombozytenzahl • hemmt Makrophagen (antiinflammatorisch) • Protektion von Epithelien und Endothelien
Interleukin 12 (IL-12) Heterodimer aus einem 35 kDa und einem 40 kDa großen Peptid	IL-12-Rezeptor-Familie	dendritische Zellen, Makrophagen	➢ Kap. 7.1.4, „Entzündungsmediatoren"
Interleukin 13 (IL-13) 10-kDa-Protein, Monomer	homodimere Hämatopoetinrezeptoren	aktivierte $CD4^+$-T-Zellen (auch $CD8^+$-T-Zellen), IgE-abhängig aktivierte eosinophile Granulozyten und Mastzellen	• Proliferation und Differenzierung von B-Zellen • Stimulation der Bildung von IgE und IgG_4 • erhöhte Expression von CD40 und MHC-II auf B-Zellen (verbessert B-T-Kooperation) • Hemmung der Synthese von IL-1, -6, -8, -12, IFNγ und TNFα in Makrophagen (antiinflammatorischer Effekt)
G-CSF Glykoprotein, 20–25 kDa, Monomer		aktivierte Makropghagen, Endothelzellen, Fibroblasten	Produktion neutrophiler Granulozyten
M-CSF Glykoprotein, Homo- oder Heterodimer, 68–86 kDa	Rezeptor-Tyrosinkinasen, homodimer	Fibroblasten, Endothelzellen, Stromazellen des Knochenmarks, Osteoblasten	Produktion von Monozyten/Makrophagen
SCF Glykoprotein, Monomer, 32 kDa oder 45 kDa, in löslicher Form 23 kDa oder 31 kDa		Fibroblasten, Hepatozyten, Endothelzellen, Epithelzellen, Stromazellen	• Proliferation myeloider, lymphoider, megakaryozytärer und erythroider Vorläuferzellen • wirkt additiv mit G-CSF bei Erhöhung der Anzahl $CD34^+$ hämatopoetischer Stammzellen im peripheren Blut
Typ-II-Zytokine	**Klasse-II-Rezeptoren**		
Interleukin 10 (IL-10) 17–21-kDa-Protein		Typ-2-polarisierte T-Zellen, Makrophagen, dendritische Zellen, B-Zellen, verschiedene Tumorzellen	• hemmt die Aktivierung naiver T-Zellen • hemmt Synthese von IL-1, -6, -8, -12, TNFα und TNFβ in Makrophagen und Granulozyten • hemmt Zytotoxizität von Makrophagen • vermindert Antigenpräsentation durch dendritische Zellen und Makrophagen • fördert Proliferation von B-Zellen und IgA-Synthese • hemmt Synthese von IL-2, IFNγ und TNFα in Typ-1-polarisierten T-Zellen • erzeugt (synergistisch mit TGF-β) funktionelle Anergie von T-Zellen • erhöht Zytotoxizität von NK-Zellen • stimuliert Thrombozytopoese und Erythropoese
Interleukin 28 (IL-28) ca. 22 kDa			antiviral
Interleukin 29 (IL-29) ca. 22 kDa			antiviral
Interferon alpha (IFNα)		alle Zellen (bei Infektion), Leukozyten (stimuliert via TLR)	antiviral, ➢ Kap. 7.1.6
Interferon beta (IFNβ)			

Tab. 7.2 Zytokine (Auswahl). *(Forts.)*

Zytokin	Rezeptorfamilie	Herkunft	Wirkung
Interferon gamma (IFNγ) Glykoprotein, 20–25 kDa, bildet Homodimere		aktivierte Typ-1-polarisierte T-Zellen, NK-Zellen, (Makrophagen, dendritische Zellen)	• Aktivierung von Makrophagen • Aktivierung neutrophiler Granulozyten und NK-Zellen • Differenzierung zytotoxischer T-Zellen • Chemotaxin für Monozyten • Expression von Adhäsionsmolekülen auf Endothelzellen • Proliferation und Differenzierung von B-Zellen mit Isotyp-wechsel zu IgG_1 und IgG_3, hemmt IgG_4 und IgE • Förderung der Polarisation von Typ-1-Zellen, Hemmung der Polarisation von Typ-2-Zellen
Chemokine	Chemokinrezeptoren		
CXC-Chemokine			
Interleukin 8 (IL-8) (CXCL8) ELR-Sequenz	CXCR1 CXCR2	Monozyten, Makrophagen, neutrophile Granulozyten, dendritische Zellen, T-Zellen, NK-Zellen, Fibroblasten, Endothelzellen, Keratinozyten, Epithelzellen	• Chemotaxis und Aktivierung neutrophiler Granulozyten • schwach chemotaktisch für andere Leukozyten • Stimulation der Angiogenese • (s. a. ➚ Kap. 7.1.4, „Entzündungsmediatoren")
CXCL1, -2, -3 (GRO-α, -β, -γ) ELR-Sequenz	CXCR2	Monozyten, Makrophagen, neutrophile Granulozyten, dendritische Zellen, T-Zellen, Fibroblasten, Endothelzellen, Keratinozyten	• Chemotaxis und Aktivierung neutrophiler Granulozyten • akute Entzündung • Fibroplasie • Stimulation der Angiogenese
CXCL10	CXCR3	Monozyten, Makrophagen, neutrophile Granulozyten, dendritische Zellen, T-Zellen, Fibroblasten, Endothelzellen, Keratinozyten, Epithelzellen	• Chemotaxis von T-Zellen • chronische Entzündung • Antiangiogen
CXCL12	CXCR4	Stromazellen, Endothelzellen	• Chemotaxis von T-Zellen, Monozyten/Makrophagen und neutrophilen Granulozyten • Proliferation von Prä-B-Zellen • Stimulation hämatopoetischer Stammzellen • Neuronen- und Herzentwicklung
CXCL13 (BLC)	CXCR5	Stromazellen, follikuläre dendritische Zellen	Chemotaxis von B-Zellen mit B-Zell-Homing in Follikel und Keimzentren
CC-Chemokine			
CCL2 (MCP-1)	CCR2	Monozyten, Makrophagen, neutrophile Granulozyten, dendritische Zellen, eosinophile Granulozyten, Mastzellen, Fibroblasten, Endothelzellen, Keratinozyten	• Chemotaxis von Monozyten/Makrophagen, T-Zellen, NK-Zellen, eosinophilen und basophilen Granulozyten • chronische Entzündung • Histaminausschüttung
CCL3 (MIP-1α)	CCR1, 5	Monozyten, Makrophagen, T-Zellen, Mastzellen	• Chemotaxis von Monozyten/Makrophagen, T-Zellen, eosinophilen Granulozyten • Histaminausschüttung • Typ-1-T-Zell-Antwort verstärkt
CCL5 (RANTES)	CCR1, 3, 5	Monozyten, Makrophagen, dendritische Zellen, T-Zellen, eosinophile Granulozyten, Mastzellen, Fibroblasten, Endothelzellen, Keratinozyten, Thrombozyten	• Chemotaxis von Monozyten, eosinophilen und basophilen Granulozyten,Gedächtnis-T-Zellen, aktivierte T-Zellen • Typ-1-T-Zell-Antwort verstärkt • Histaminausschüttung
CCL11 (Eotaxin)	CCR3, 5	Endothelzellen, eosinophile Granulozyten, Epithelzellen	Chemotaxis von eosinophilen Granulozyten
XC-Chemokine			
XCL1 (Lymphotaktin-α)	XCR1	T-Zellen, NK-Zellen	Chemotaxin für Lymphozyten

Tab. 7.2 Zytokine (Auswahl). *(Forts.)*

Zytokin	Rezeptorfamilie	Herkunft	Wirkung
XCL2 (Lymphotaktin-β)	XCR1		Chemotaxin für Lymphozyten
CX3C-Chemokine			
CX_3CL1 (Fratalkine)	CX3C1	aktivierte Endothelzellen, Monozten/Makrophagen, T-Zellen, NK-Zellen	stimuliert Leukozytenadhäsion an Endothel
IL-1-Superfamilie			
Interleukin1 (IL-1) 33 kDa, biologisch aktive Form 17 kDa	Ig-Superfamilie, Heterodimer	Makrophagen, Fibroblasten, Endothelzellen, dendritische Zellen	➢ Kap. 7.1.4, „Entzündungsmediatoren"
TNF-Superfamilie			
Tumornekrosefaktor alpha (TNFα) 17,3 kDa, bildet Homotrimere	TNF-Rezeptorfamilie	Makrophagen u. a.	➢ Kap. 7.1.4, „Entzündungsmediatoren"
TGF-Familie			
transformierender Wachstumsfaktor β (TGF-β) 25-kDa-Protein, bildet Homodimere		antigenstimulierte T-Zellen, LPS-aktivierte Monozyten/ Makrophagen, viele andere Zellen	• hemmt Proliferation und Differenzierung hämatopoetischer und lymphoider Vorläuferzellen • hemmt Makrophagen und neutrophile Granulozyten • kann die Differenzierung von T-Zellen zu T-Effektorzellen blockieren (s. a. IL-10) • stimuliert in B-Zellen Isotypwechsel zu IgG_2 und IgA
Andere			
Interleukin 16 (IL-16)	CD4	$CD8^+$-T-Zellen, Monozyten/ Makrophagen, Mastzellen, eosinophile Granulozyten, $CD4^+$-T-Zellen	• Chemotaxis von $CD4^+$-T-Zellen • stimuliert in naiven T-Zellen den Zellzyklus und die Expression des IL-2-Rezeptors • zellfunktionshemmend bei Abwesenheit präsentierter Antigene • Rolle bei der Homöostase peripherer Lymphozyten

den Typ-II-Interferonen gezählt. Alle Interferone binden an Klasse-II-Rezeptoren und gehören daher zu den Typ-II-Zytokinen.

TNF-Familie Tumornekrosefaktoren (TNF) werden aufgrund ihrer Freisetzung aus Zellen sowie ihrer auto- oder parakrinen Wirkung zu den Zytokinen gezählt. Da sie sich strukturell von den anderen Zytokinen völlig unterscheiden, bilden sie eine eigene Zytokinfamilie. Alle Mitglieder dieser Familie bilden Trimere, gleich ob sie sezerniert werden oder an der Zelloberfläche gebunden bleiben. Bei Ligandenbindung bilden auch ihre Rezeptoren Trimere, und dies scheint entscheidend für die Signalweiterleitung zu sein. TNFα ist bereits ausführlich beschrieben worden (➢ Kap. 7.1.4, „Entzündungsmediatoren").

Klinik Zytokine in der Diagnostik

Bei allen Entzündungen und vielen malignen Tumoren spielen Zytokine eine Rolle. Daher erlauben erhöhte Zytokinkonzentrationen zwar keine differenzialdiagnostischen Schlussfolgerungen, aber sie sind sehr gute **Verlaufs- und Prognoseparameter.** So dient **IL-6,** in Plasma bzw. Serum gemessen, als Prognoseparameter bei Sepsis und Trauma, weil es die systemische Entzündung und das Ausmaß der Organschädigung widerspiegelt. IL-6 ist hilfreich bei der Frühdiagnose einer neonatalen Sepsis und ein Maß für die periphere Hypoxie bei Herzinsuffizienz.

Zytokine in der Therapie

Die **Stimulation der Granulopoese** mit rekombinantem **G-CSF** wird zur Behandlung von Neutropenien unterschiedlicher Genese genutzt. So lässt sich auch die Zeit mit erhöhter Infektanfälligkeit von Patienten nach Zytostatika oder Strahlentherapie oder nach einer Knochenmarktransplantation erheblich verkürzen. Bei gesunden Stammzellspendern wird durch Gabe von G-CSF die Anzahl $CD34^+$ hämatopoetischer Stammzellen im peripheren Blut erhöht, die dann durch Zytapherese gesammelt werden können.

7.1.6 Abwehr intrazellulärer Mikroorganismen durch angeborene Abwehrmechanismen

Angeborene Abwehrmechanismen, die antiviralen Interferone α und β sowie natürliche Killerzellen (NK-Zellen), begrenzen in den ersten Tagen einer Infektion wirksam die unkontrollier-

te Virusvermehrung. Beseitigt werden die Viren schließlich durch adaptive Abwehrmechanismen, insbesondere durch zytotoxische T-Zellen.

Interferonsystem

Phagozyten und Komplement sind – zunächst – nur gegen extrazelluläre Mikroorganismen (vorwiegend Bakterien) wirksam. Viren (sowie einige Bakterien und Parasiten) jedoch leben in den Zellen des von ihnen befallenen Organismus. Hier sind sie für das Abwehrsystem schwer zu erkennen.

Antiviraler Zustand Von Viren infizierte Zellen unterstützen jedoch selbst verschiedene Abwehrmechanismen. Als unspezifische humorale Mechanismen stehen ihnen dazu die Interferone α und β (IFNα, IFNβ), auch als Typ-I-Interferone bezeichnet, zur Verfügung. Deren Expression wird in der Wirtszelle durch intrazelluläre Mikroorganismen induziert. Darüber hinaus werden sie von Vorläuferzellen der plasmazytoiden dendritischen Zellen (prä-DZ2) in großer Menge gebildet, insbesondere nach ihrer Aktivierung über Toll-artige Rezeptoren. Typ-I-Interferone werden sezerniert, binden an Interferonrezeptoren der Nachbarzellen und versetzen diese dadurch in einen „antiviralen Zustand".

Mechanismen Hierbei wird die Eigenschaft von Viren, zu ihrer Vermehrung den Proteinsyntheseapparat der Wirtszelle einzuspannen, genutzt. Interferone induzieren die Expression der RNA-abhängigen Proteinkinase (PKR), die über Phosphorylierung des Initiationsfaktors IF-2 die Translation der viralen RNA behindert. Außerdem wird die 2'-5'-Oligoadenylat-Synthetase induziert, ein Enzym, das die Polymerisation von Adeninnukleotiden zu langen Ketten (die normalerweise nicht vorkommen) katalysiert. Hierdurch werden Ribonukleasen zum Abbau der viralen RNA aktiviert. Schließlich hemmen Interferone das Zellwachstum, aktivieren natürliche Killerzellen (NK-Zellen), erhöhen die Zytotoxizität von Makrophagen, aktivieren zytotoxische T-Zellen (T_K) (➤ Kap. 7.3), induzieren die Expression von MHC-I-Molekülen und stimulieren die B-Zell-Differenzierung. Durch diese vielfältigen Wirkungen genügt eine sehr geringe Konzentration von Interferonmolekülen, um Zellen in den antiviralen Zustand zu versetzen. Das System arbeitet sehr effektiv: Mäuse mit intaktem Interferonsystem vertragen einige hundert Mal höhere Viruskonzentrationen als Tiere, deren Interferonsystem experimentell ausgeschaltet wurde.

Klinik Bakterielle Superinfektion

Interferone hemmen auch das Wachstum körpereigener Zellen. Davon ist, wegen der hohen Proliferationsrate, insbesondere das Abwehrsystem selbst betroffen. Dies ist der Grund dafür, dass es im Frühstadium viraler Infektionen leicht zu einer bakteriellen Infektion kommen kann (bakterielle Superinfektion).

Interferon γ Interferon γ (IFNγ) hat zwar auch eine – geringere – antivirale Wirkung. Es wird jedoch von aktivierten Typ-1-polarisierten T-Zellen und aktivierten NK-Zellen freigesetzt. IFNγ ist das wichtigste makrophagenaktivierende Zytokin. Insbesondere erhöht es die Zytotoxizität der Makrophagen. Es hemmt die Entwicklung Typ-2-polarisierter T-Zellen.

NK-Zellen

Einordnung Natürliche Killerzellen (NK-Zellen) im Gewebe leiten sich wahrscheinlich von den großen granulierten Lymphozyten (LGL-Zelle) des peripheren Blutes ab. NK-Zellen sind Lymphozyten, die keinen antigenspezifischen Rezeptor exprimieren und daher zur unspezifischen zellulären Abwehr gehören. Sie sind den T-Zellen eng verwandt, doch ist ihre Entwicklung auf das blutbildende Knochenmark beschränkt und vom Thymus unabhängig. 10–15% der Lymphozyten des peripheren Blutes sind NK-Zellen.

Funktionen NK-Zellen heften sich an ihre Zielzelle und töten sie. Diese Abwehrleistung ist daher gegen intrazelluläre Mikroorganismen wirksam. Wie sie Zielzellen erkennen, ist nicht ganz klar. Für Determinanten neoplastischer Zellen (maligne Tumorzellen) scheinen NK-Zellen spezifische Rezeptoren zu besitzen. Sie töten jedoch auch virusbefallene Zellen und gramnegative Bakterien, ohne dazu der Hilfe von Antikörpern zu bedürfen (antikörperunabhängige Zytotoxizität). Dies können sie besonders effektiv, wenn sie zusätzlich durch IL-2 oder IFNα/β aktiviert worden sind. Bei Anwesenheit spezifischer Antikörper steigt die Zytotoxizität der NK-Zellen erheblich (antikörperabhängige Zytotoxizität). NK-Zellen supprimieren die „Graft-versus-Host-Disease" und sind für die Abstoßung von haploididentischen, hämatopoetischen Transplantaten im Tiermodell verantwortlich.

NK-Zell-Rezeptoren NK-Zell-Rezeptoren (NKR), die zur Familie der Killer-immunglobulinähnlichen-Rezeptoren (KIR) oder zur Familie der C-Typ-Lektin-Rezeptoren gehören, binden an MHC-I-Moleküle (jedoch unabhängig von deren Peptidbindungsstelle) und können NK-Zellen sowohl aktivieren als auch hemmen. Dabei ist immer ein aktivierender Rezeptor mit einem hemmenden Rezeptor „gepaart". Weil der jeweils hemmende Rezeptor die höhere Affinität besitzt, werden NK-Zellen nur dann aktiviert, wenn körpereigene, intakte MHC-I-Moleküle auf einer Zelle fehlen. Einige Viren hemmen die gesamte Proteinsynthese ihrer Wirtszelle (damit auch die von MHC-I) oder verhindern selektiv den Export und damit die Oberflächenexpression von MHC-I. Damit entgehen sie zwar dem Angriff zytotoxischer T-Zellen, diese „Abwehrlücke" wird aber von den NK-Zellen geschlossen. Darüber hinaus besitzen NK-Zellen MHC-I-unabhängige, nicht gepaarte, aktivierende Rezeptoren, die offenbar infizierte Zellen „erkennen" können.

Zytotoxische Mechanismen NK-Zellen binden an ihre Zielzelle und attackieren sie mit dem Inhalt ihrer Vesikel. In diesen befindet sich das Protein Perforin, welches die Zielzelle perforiert. Sodann setzen sie Granzyme (Serinproteasen) frei, die vermutlich durch die von Perforin gebildeten Löcher in die Zielzellen eindringen und die Apoptose der Zielzellen auslösen. Zudem exprimieren NK-Zellen (wie zytotoxische T-Zellen) auf

ihrer Oberfläche einen sog. Fas-Liganden; bindet dieser an Fas (das zur Familie der TNF-Rezeptoren gehört) auf einer Zielzelle, so wird ebenfalls deren Apoptose ausgelöst.

7.2 Adaptive Abwehrmechanismen

Zur Orientierung

Lymphozyten bilden während ihrer Differenzierung in den primären lymphatischen Organen (➤ Kap. 7.3.1) zufallsgeneriert und bedarfsoptimiert Rezeptoren für alle möglichen Antigene. Zu diesen Rezeptoren gehören der T-Zell-Rezeptor (TCR), der B-Zell-Rezeptor (BCR) und die sezernierten Antikörper (Ak) bzw. Immunglobuline (Ig). Ins Blut werden überwiegend Lymphozyten entlassen, deren Rezeptoren nicht gegen körpereigene Strukturen reagieren (Selbsttoleranz, ➤ Kap. 7.3.2).
Aus diesem großen Kollektiv von Zellen mit unterschiedlichsten Rezeptoren müssen bei einer Infektion diejenigen ausgewählt werden, deren Antigenspezifität zu dem jeweiligen Erreger passt. Dies geschieht in sekundären lymphatischen Organen, wo kontinuierlich Antigene von Erregern auf sog. MHC-Molekülen präsentiert werden (➤ Kap. 7.3.3 und ➤ Kap. 7.4). Wenn ein Lymphozyt geeigneter Antigenspezifität gefunden wird, wird durch seine wiederholte Teilung eine große Zahl gleichartiger Zellen mit identischer Antigenspezifität (klonale Expansion) gebildet, die Abwehrmaßnahmen gegen den Erreger einleiten können: Durch zytotoxische T-Tellen werden infizierte Zellen vernichtet (zelluläre Immunantwort), durch B-Zellen werden Antikörper gebildet (humorale Immunantwort) (s. a. ➤ Abb. 7.1).
Auch nach erfolgreicher Abwehr der Infektion überleben einige Zellen der gegen die Antigene des Erregers gebildeten Klone für lange Zeit (Gedächtniszellen) und tragen zur Immunität des Organismus bei.

7.2.1 Antigene

MERKE

Alles, wodurch eine adaptive Immunantwort ausgelöst werden kann, ist ein Antigen. Antigene sind in der Regel komplexe Fremdmoleküle (Proteine, Peptide, Polysaccharide, Proteoglykane), aber auch Anteile entarteter Körperzellen, Bakterien und deren Toxine oder Viren.

Antigenformen Man unterscheidet Antigene, die zu Immunreaktionen bei artgleichen Individuen führen **(Isoantigene),** von solchen, die zwischen verschiedenen Spezies wirksam sind **(Heteroantigene).** Unter besonderen Umständen können auch körpereigene Moleküle oder Zellen als Antigene wirken **(Autoantigene).** Daneben ist es funktionell wichtig, T-Zell-abhängige Antigene (➤ Kap. 7.3.3) von T-Zell-unabhängigen Antigenen (➤ Kap. 7.3.5) zu unterscheiden.

Epitope Antigene können an spezifische Rezeptoren der Lymphozyten und Antikörper gebunden und dadurch „erkannt" werden. Hierbei wird nicht das gesamte Antigen, sondern nur ein bestimmter Teil seiner Struktur, das Epitop („antigene Determinante"), erkannt. Ein Antigen kann viele gleiche oder verschiedene Epitope tragen.
B-Zell-Epitop B-Zell-Rezeptoren und Antikörper binden kleine Anteile der komplexen, räumlichen Struktur von Makromolekülen verschiedener chemischer Klassen (besonders Proteine und Kohlenhydrate, aber auch andere).
T-Zell-Epitop Im Unterschied hierzu binden die Rezeptoren von T-Zellen nur lineare Peptide (ca. 7–10 Aminosäuren), die ihnen von speziellen Zellen präsentiert werden (➤ Kap. 7.3.3), nachdem diese hierzu die Proteine des Erregers prozessiert haben. Die Spezifität der T-Zell-Rezeptoren bezieht sich daher ausschließlich auf die Primärstruktur von Proteinen.
Kopplung der Epitope Isolierte Epitope (z. B. kleine Moleküle) sind nicht antigen, d. h., sie lösen keine Immunantwort aus. Das ist diesen sog. **Haptenen** erst möglich, wenn sie an ein größeres Trägermolekül gekoppelt sind. Der Grund dafür ist, dass nicht das kleine Hapten, sondern sein Träger geeignete T-Zell-Epitope enthält. Die Kopplung von B-Zell- und T-Zell-Epitop ist eine Voraussetzung für die Immunantwort, weil B-Zellen in der Regel einer T-Zell-Hilfe bedürfen (➤ Kap. 7.3.3, zweite Antigenpräsentation, Kooperation zwischen T-Helferzellen und B-Lymphozyten).

088 Text: Antigenvielfalt und Rezeptorrepertoire

7.2.2 Antigenspezifische Rezeptoren des Lymphozytensystems

Antikörper

H-Ketten, L-Ketten Antikörper (➤ Abb. 7.6a) und B-Zell-Rezeptor (BCR) sind von B-Lymphozyten gebildete Glykoproteine der Immunglobulinfamilie. Ihr Y-förmiger Grundbaustein ist aus 2 schweren (H für „heavy") und 2 leichten (L für „light") Ketten aufgebaut. Die dem aminoterminalen Ende nahen Bereiche weisen als variable Regionen (V) unterschiedliche Aminosäuresequenzen auf und fungieren als Antigen-Bindungsstellen. Die Antikörpervielfalt beruht auf der Variabilität der antigenerkennenden Region (Idiotypen). Die übrigen Bereiche sind relativ konstant (C) und unterscheiden sich nur zwischen den verschiedenen Hauptklassen (Isotypen) der Immunglobuline (IgG, IgD, IgM, IgA, IgE). Jede H-Kette besteht aus 4 ca. 110 Aminosäuren langen Bereichen (V_H, C_{H1}, C_{H2}, C_{H3}), die untereinander eine gewisse Homologie aufweisen und als Schleifen ausgebildet sind. Die L-Ketten umfassen je 2 solcher Bereiche (V_L und C_L).
Fc-, Fab-Teil Die konstanten C_{H2}- und C_{H3}-Domänen bilden den sog. Fc-Teil („c" für „constant") des Antikörpers. Die für die Antigenerkennung zuständigen variablen V_H- und V_L-Domänen am Ende der beiden „Arme" des Y-förmigen Antikörpers bilden zusammen mit den C_L- und C_{H1}-Domänen den sog.

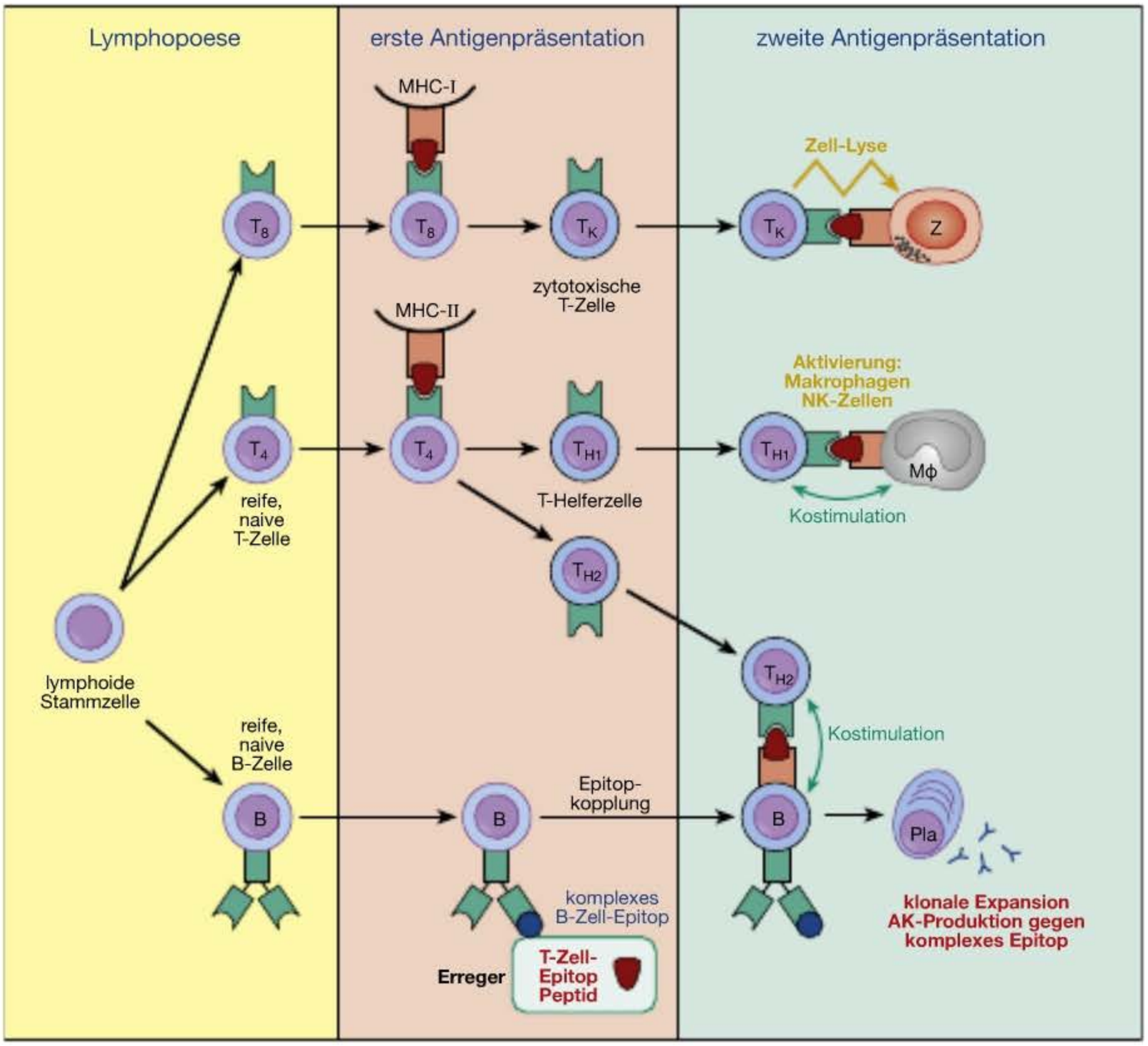


Abb. 7.5 Vereinfachtes Ablaufschema der adaptiven (spezifischen) Abwehr. Im blutbildenden Knochenmark werden Lymphozyten gebildet (Lymphopoese) und reifen in Thymus (T-Zellen) oder Knochenmark (B-Zellen) zu reifen, naiven Lymphozyten heran, wobei jeder Zellklon einen für ihn spezifischen Antigenrezeptor trägt. Durch Antigenpräsentation auf MHC-Molekülen werden naive Lymphozyten zu Effektorzellen der adaptiven (spezifischen) Abwehr. CD8-positive T-Zellen (T_8) werden durch intrazellulär lebende Mikroorganismen, die von antigenpräsentierenden Zellen auf MHC-I präsentiert werden (erste Antigenpräsentation), zu zytotoxischen T-Zellen (Killerzellen, T_K) aktiviert. T_K-Effektorzellen lysieren Zielzellen, die infiziert sind und dasselbe Antigen auf MHC-I präsentieren (zweite Antigenpräsentation). CD4-positive T-Zellen (T_4) werden durch extrazellulär lebende Mikroorganismen, die von antigenpräsentierenden Zellen auf MHC-II präsentiert werden (erste Antigenpräsentation), zu T-Helferzellen (T_H) aktiviert. T_{H1}-Effektorzellen aktivieren insbesondere Makrophagen, die dasselbe Antigen auf MHC-II präsentieren (zweite Antigenpräsentation). B-Lymphozyten binden an Erreger mit geeignetem B-Zell-Epitop, nehmen diese Erreger auf, prozessieren sie und können in diesem Erreger enthaltene T-Zell-Epitope (Epitopkoppelung) auf MHC-II präsentieren (zweite Antigenpräsentation). Dadurch können sie von geeigneten T_{H2}-Effektorzellen identifiziert werden. Die Epitopkoppelung ist daher Voraussetzung für die T-Zell-B-Zell-Kooperation. Durch T-Zell-Hilfe proliferieren die B-Zellen und differenzieren zu antikörperproduzierenden Plasmazellen.

Fab-Teil („ab" für „antigen binding") des Antikörpers. Der Y-förmige Grundbaustein aller Antikörper ist somit bivalent, d. h., er besitzt 2 spezifische Antigen-Bindungsstellen. Diese weisen die gleiche Antigenspezifität auf.

MERKE

Fab-Teil = Antigenerkennung über die variablen V_H- und V_L-Domänen.

Antikörperisotypen Die Zusammensetzung der Y-förmigen Grundbausteine ist je nach Isotyp verschieden (➤ Abb. 7.6b), es gibt Monomere (IgG, IgE, IgD), Dimere (IgA) oder Pentamere (IgM; ➤ Tab. 6.2). Die verschiedenen Hauptklassen oder Isotypen der Antikörper haben unterschiedliche Eigenschaften und Funktionen:

- **IgG:** Etwa 70–75% aller Immunglobuline gehören in diese Klasse mit einem Molekulargewicht von etwa 150 kDa.

Durch spezielle Transportmechanismen gelangen IgG auch in das Interstitium, von wo sie über den Lymphstrom in die Blutbahn zurückkehren. IgG sind die bedeutsamsten Antikörper der sekundären Immunantwort und spielen eine wichtige Rolle bei der Aktivierung des Komplementsystems und der Opsonierung von Erregern. IgG sind die einzigen Immunglobuline, die – durch Fc-Rezeptor-vermittelte Transzytose – von der 12. Gestationswoche an die Plazentabarriere überschreiten können. Dies führt, ab der 30. Schwangerschaftswoche deutlich zunehmend, zur passiven Immunisierung des Fetus. Immunglobuline der Klasse G machen den Hauptteil der γ-Globuline aus (➤ Abb. 6.3).

- **IgM:** Das Molekulargewicht von pentameren IgM liegt bei etwa 900 kDa, Gefäßwand- und Plazentabarriere sind für sie nahezu unüberwindlich. IgM machen etwa 7–10% der Gesamtimmunglobuline aus. Durch ihre pentamere Struktur mit vielen Komplementbindungsstellen können sie das Komplementsystem besonders gut aktivieren. In monomerer Form bilden IgM-Moleküle einen Teil der B-Zell-Rezeptoren.
- **IgA:** Diese Antikörper sind über eine J-Kette zu Dimeren mit einem Molekulargewicht von etwa 300 kDa verbunden. Aufgrund einer sekretorischen Komponente können IgA von Epithelien sezerniert werden. Sie finden sich vor allem in den Sekreten von Speichel, Bronchialsystem und Magen-Darm-Kanal. Ihnen wird eine Schutzfunktion im Gastrointestinaltrakt zugesprochen (s. u. schleimhautassoziierte Lymphgewebe).
- **IgD:** Sie kommen im Plasma in sehr variabler Konzentration (und mit nicht genau bekannter Funktion) vor und stellen im Mittel etwa 2% aller Immunglobuline. Ihr Molekulargewicht liegt bei etwa 150 kDa. Außerdem treten sie in der Plasmamembran von B-Lymphozyten verankert als B-Zell-Rezeptoren auf.
- **IgE:** Diese Immunglobuline (Molekulargewicht ca. 190 kDa) sind bei anaphylaktischen und allergischen Reaktionen (Heuschnupfen, Asthma) beteiligt. Antigen-Antikörper-Reaktionen, an denen die Träger von Fc-Rezeptoren Typ 1 für IgE (FcεRI), Mastzellen und basophile Granulozyten, beteiligt sind, führen zur Freisetzung von vasoaktiven Stoffen (z. B. Histamin). Diese rufen die typischen Symptome allergischer Vorgänge, Durchblutungszunahme und erhöhte Gefäßpermeabilität, hervor (➤ Tab. 7.1). Ihre physiologische Funktion ist eher die Abwehr von Parasiten, die durch sie für eosinophile Granulozyten markiert werden, welche ebenfalls über FcεR verfügen.

B-Zell-Rezeptor

Aufbau B-Lymphozyten exprimieren den B-Zell-Rezeptor (BCR). Dieses membranständige Immunglobulin unterscheidet sich vom löslichen Antikörper durch eine Aminosäuresequenz am C-terminalen Ende der schweren Kette. Diese Aminosäuren bilden eine hydrophobe α-Helix, die sich in die Plasmamembran des B-Lymphozyten einlagert und den Rezeptor so an der Zelloberfläche verankert.

IgM, IgD Als BCR kommen nur die Isotypen IgM (in monomerer Form) und IgD vor (➤ Abb. 7.6). Es können beide Isotypen gleichzeitig auf demselben B-Lymphozyten exprimiert werden, sie haben dann dieselbe Antigenspezifität.

Funktion Die Bindung eines Antigens an den BCR vermittelt seine Aufnahme in die B-Zelle. Dies ist die Voraussetzung für die spätere Antigenpräsentation im Rahmen der B-Zell-T-Zell-Kooperation. Der BCR assoziiert auf der Zelloberfläche mit den integralen Membranproteinen CD81, CD19, CD21, CD79α und CD79β, die gemeinsam den B-Zell-Korezeptorkomplex bilden. CD21 ist der Komplementrezeptor-2 (CR2; ➤ Kap. 7.1.3) und bindet C3b und seine Spaltprodukte. Antigen-Bindung an den BCR und gleichzeitige Bindung von C3b an CR2 führt dazu, dass der Korezeptorkomplex vielfältige intrazelluläre Signale auslöst, die in ihrer Gesamtheit die B-Zelle aktivieren. Dies verbessert auch die Aufnahme und Präsentation des Antigens.

MERKE

Der BCR bindet spezifisch an ein Antigen, das daraufhin in den B-Lymphozyten aufgenommen wird.

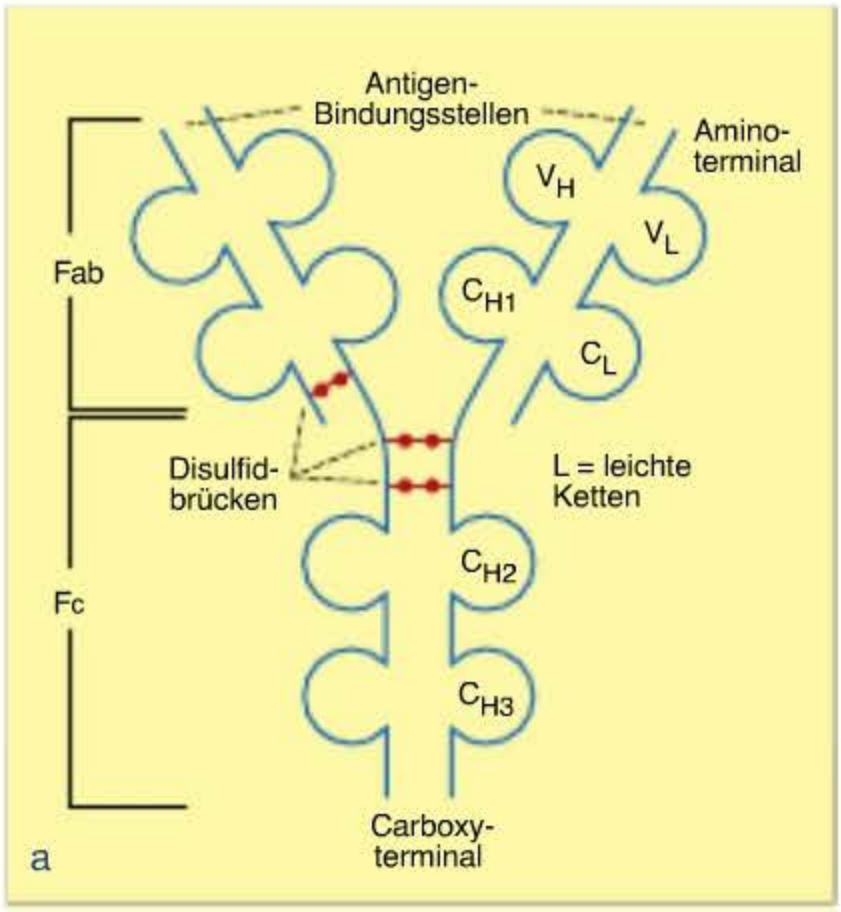
T-Zell-Rezeptor

T-Lymphozyten exprimieren den T-Zell-Rezeptor (TCR), der als Antigenepitop kurze Proteinfragmente, d. h. lineare, primäre Aminosäuresequenzen (ca. 7–10 Aminosäuren) binden kann. Der T-Zell-Rezeptor (TCR) gehört wie der BCR und Antikörper zur Immunglobulinfamilie. Er ähnelt *einem* Arm des Fab-Teils von Antikörpern und ist daher im Unterschied zu diesen monovalent.

Aufbau Der TCR ist aus 2 unterschiedlichen Untereinheiten α und β aufgebaut (Heterodimer), die über eine Disulfidbrücke miteinander verbunden sind. Jede Untereinheit besteht aus 2 immunglobulinähnlichen Domänen, einer in der Plasmamembran verankerten Transmembransequenz und einem kurzen zytoplasmatischen Teil. Die Variabilität (und damit Bindungsspezifität) beschränkt sich auf die aminoterminalen Domänen der α- und β-Untereinheit, die den variablen Domänen der Immunglobuline homolog sind.

Typen Neben dem sehr häufigen αβTCR (TCR-2; über 95% der T-Zellen des peripheren Blutes) gibt es einen selteneren γδTCR (TCR-1; unter 5% der T-Zellen des peripheren Blutes). Zellen mit TCR-1 finden sich dagegen gehäuft in Epithelien der Haut, des Darms, der Zunge und des Uterus.

Funktion Der TCR ist auf der Zelloberfläche mit CD3 assoziiert, mit dem er gemeinsam den T-Zell-CD3-Rezeptorkomplex bildet. Der TCR bindet kurze Peptide (lineare Epitope), die von antigenpräsentierenden Zellen in einer entsprechenden Bindungsstelle ihres MHC-I- oder MHC-II-Komplexes präsentiert werden (➤ Kap. 7.3.3). Hierbei tritt der zentrale, hochvariable Anteil der Ligandenbindungsstelle des TCR in Kontakt mit dem Peptidantigen. Die peripherereren Anteile interagieren mit dem MHC-Komplex und prüfen, ob das Antigen auf einem



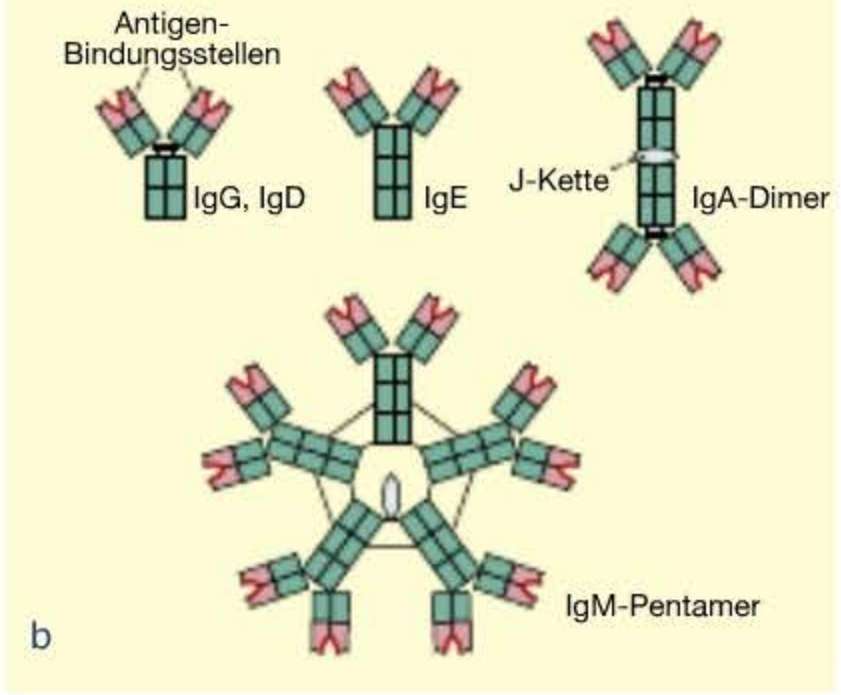


Abb. 7.6 Antikörperaufbau und -klassen.
a Prinzipieller Aufbau eines Antikörpers am Beispiel des IgG. Die Y-Struktur wird aus zwei leichten und zwei schweren Ketten gebildet, die je 2 (V_L und C_L) bzw. 4 (V_H und C_{H1} bis C_{H3}) Schleifen aufweisen und über Disulfidbrücken miteinander verbunden sind. Leichte Ketten und die Schleifen V_H und C_{H1} der schweren Ketten bilden die Arme (Fab) mit den variablen Antigen-Bindungsstellen am freien Ende. Der gemeinsame, konstante Teil (Fc) besitzt ebenfalls wichtige Funktionen, da sich hier Bindungsstellen für Komplementfaktoren (C1) und die Fc-Rezeptoren von Mastzellen, Granulozyten, NK-Zellen, B-Lymphozyten, einigen T-Lymphozyten und Thrombozyten befinden.
b Antikörperklassen (Schema). Der Aufbau von IgD entspricht dem von IgG. IgE ist ebenfalls ein Monomer, die schweren Ketten besitzen jedoch 5 Schleifen, und die Struktur der Verbindungsregion ist etwas einfacher. IgA ist ein Dimer aus 2 IgG-ähnlichen Einheiten, die über eine sog. J-Kette verbunden sind, während das Pentamer IgM aus 5 IgE-ähnlichen Einheiten besteht.

körpereigenen MHC-Komplex präsentiert wird (MHC-Restriktion, ➤ Kap. 7.3.2).

MERKE
Der TCR bindet kurze Peptide (lineare Epitope), die von antigenpräsentierenden Zellen in einer entsprechenden Bindungsstelle ihres MHC-I- oder MHC-II-Komplexes präsentiert werden.

Rezeptor- und Antikörpervielfalt

Somatische Rekombination Die Vielfalt der unterschiedlichen Rezeptoren und Antikörper wird durch einen zufallsgesteuerten Prozess erzeugt, der als somatische Rekombination bezeichnet wird und die Struktur der variablen Regionen betrifft: Die variable Region des Proteins wird von mehreren verschiedenen Gensegmenten codiert:

- die variablen Regionen der H-Ketten von den Segmenten V, D und J (Chromosom 14),
- die variablen Regionen der L-Ketten aus den Segmenten V und J (Chromosom 22 für die Lambda-Form, Chromosom 2 für die Kappa-Form der L-Ketten).

Jedes Segment liegt in etlichen verschiedenen Kopien vor (➤ Abb. 7.8). Bei der somatischen Rekombination, die während der Reifung einer B-Zelle stattfindet, kann jedes beliebige V-Segment mit einem beliebigen D- bzw. J-Segment kombiniert werden (➤ Kap. 7.3.2). Die Segmente werden dabei zufällig kombiniert, d. h. unabhängig vom Antigen.

Weitere Mechanismen Die Variabilität der Antikörper wird also zunächst durch multiple Gene und deren Rekombination erzeugt. Durch einige weitere Mechanismen wird sie deutlich erhöht:

- Die Gensegmente werden nicht punktgenau rekombiniert, sondern mit einer gewissen Unschärfe.
- Darüber hinaus können die Gensegmente vor ihrer Rekombination durch Anhängen einzelner DNA-Bausteine modifiziert werden. Zu diesem Zweck exprimieren Pro- und Prä-B-Zelle die terminale Desoxynukleotidyltransferase (TdT).
- Jede H-Kette kann mit jeder L-Kette zu einem funktionsfähigen Antikörper zusammengesetzt werden.
- Ist ein B-Lymphozyt durch ein passendes Antigen stimuliert worden, treten in dem Bereich seiner DNA, der für die variablen Domänen des entsprechenden Antikörpers codiert, vermehrt Punktmutationen auf (sog. somatische Hypermutation). Diese wirken sich daher besonders nach dem Klassenwechsel bzw. Antikörperswitch aus und treten auf IgG und IgA auf. 90% aller B-Lymphozyten tragen solche somatischen Hypermutationen.

MERKE
Jede B-Zelle verfügt letztlich über einen für sie charakteristischen Antikörper (Idiotyp) und den korrespondierenden BCR, die ein spezifisches, aber zufälliges Antigenepitop erkennen.

TCR-Vielfalt Entsprechende Vorgänge liegen der Vielfalt der TCR zugrunde. Dabei wird die variable Domäne der β-Kette

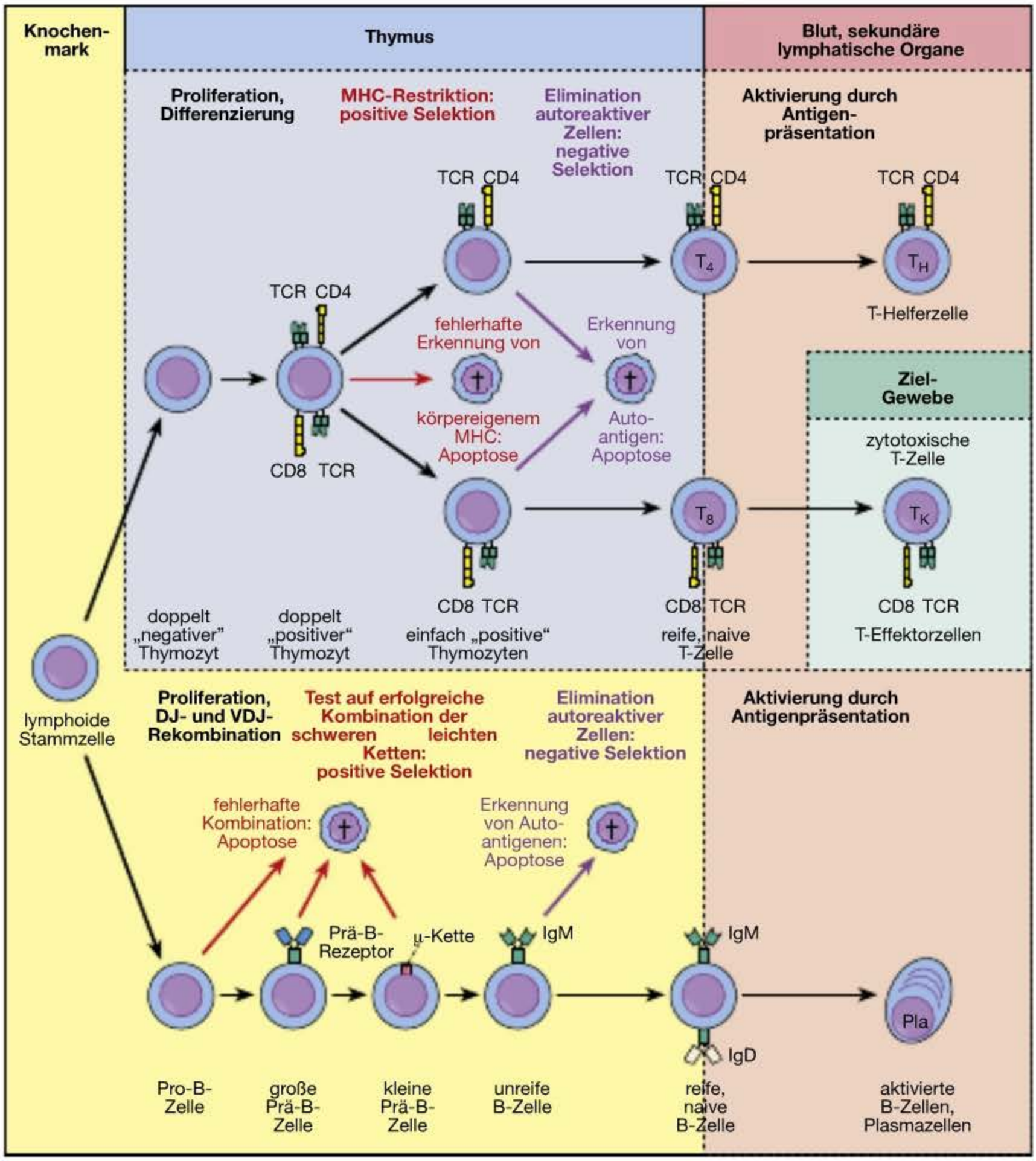


Abb. 7.7 Lymphopoese. Entwicklung von T-Lymphozyten (oben) und B-Lymphozyten (unten). Beide Zelllinien durchlaufen nach der ersten Differenzierung aus lymphoiden Stammzellen eine Proliferations- und Reifungsphase. Diese findet bei den T-Zellen im Thymus, bei den B-Zellen im Knochenmark statt. In der Reifungsphase werden die Zellen einer positiven und einer negativen Selektion unterworfen: Zuerst wird geprüft, ob ein Rezeptor gebildet werden kann bzw. die Rezeptoren der reifenden Zellen körpereigenen MHC binden können. Diesen Test bestehen die meisten Zellen nicht und werden durch Apoptose eliminiert (positive Selektion). Anschließend muss zur Vermeidung von Autoimmunreaktionen sichergestellt werden, dass die Antigenrezeptoren der Zellen keine körpereigenen Strukturen erkennen (negative Selektion). Das Resultat sind reife, aber „naive" Immunzellen. Diese naiven Zellen werden zu Effektorzellen („bewaffneten" Zellen) aktiviert, wenn ihnen das von ihren Rezeptoren erkannte Antigen präsentiert wird (➤ Abb. 7.8 und ➤ Abb. 7.9). Erst danach können sie, z. B. durch zytotoxische Wirkungen (zytotoxische T-Zellen) oder durch Produktion von Antikörpern (Plasmazellen) direkt in die Abwehr eingreifen.

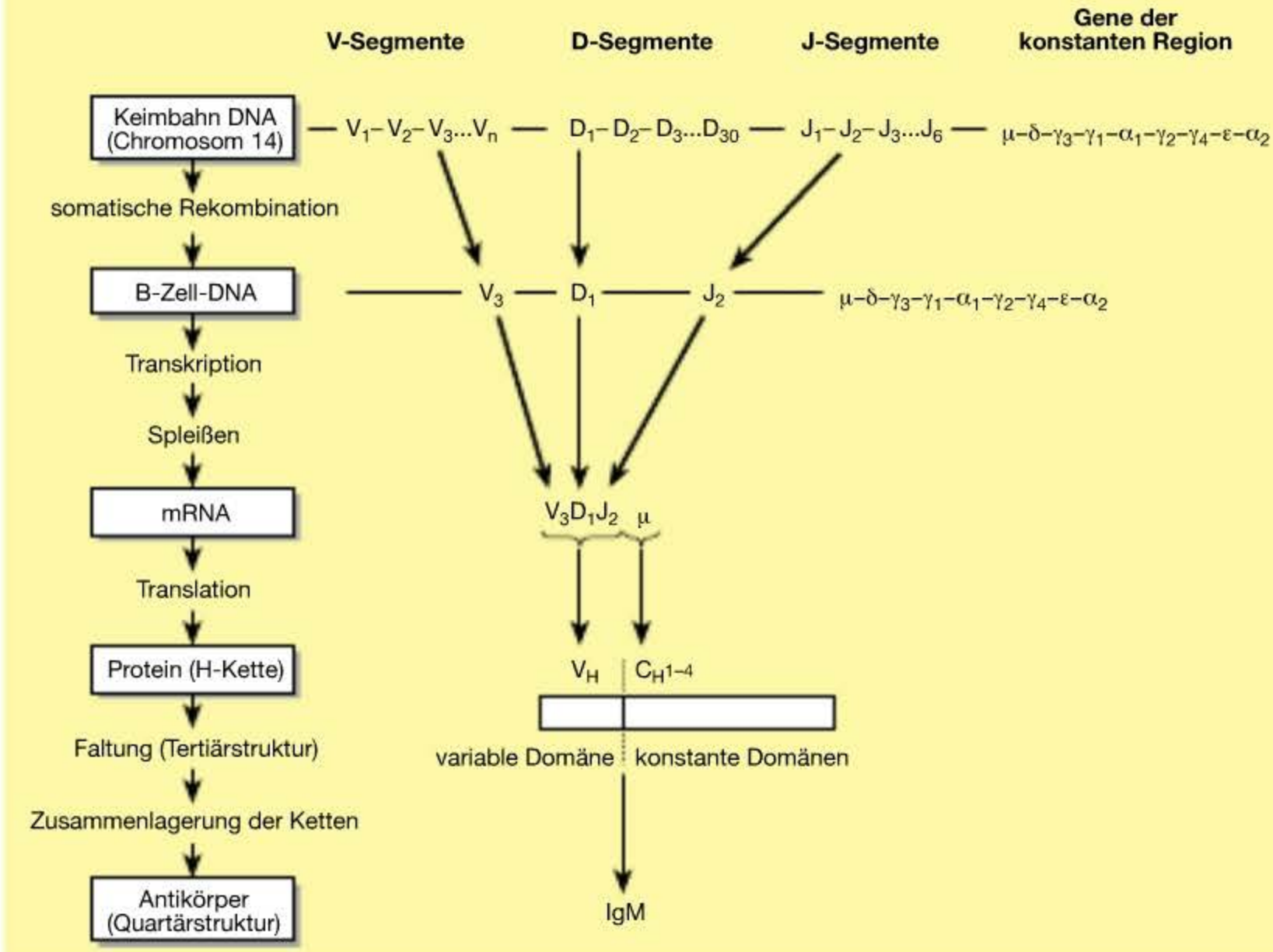


Abb. 7.8 Entstehung der Antikörpervielfalt am Beispiel einer schweren Kette. Beliebige V-, D- und J-Segmente der Keimbahn-DNA werden durch somatische Rekombination zu einer für den B-Zell-Klon spezifischen B-Zell-DNA umgeordnet. Diese wird zusammen mit dem nächstgelegenen Abschnitt der Gene der konstanten Region in RNA umgeschrieben, aus der durch Spleißen die Introns entfernt werden. Die schließlich als Protein synthetisierte Kette kann sich mit fast jeder möglichen leichten Kette zu einem Antikörper zusammenlagern. Buchstaben und Zahlen repräsentieren Exons, Striche repräsentieren Introns.

durch umgeordnete (rearrangierte) V-, D- und J-Gen-Segmente codiert. Die variable Domäne der α-Kette wird durch umgeordnete V- und J-Gen-Segmente codiert.

7.2.3 Lymphopoese

Mögliche Probleme der Rezeptorvielfalt Das Besondere der Lymphopoese, im Unterschied zur Produktion anderer Blutzellen, ist die Entstehung der Vielfalt der Antigenrezeptoren durch einen Zufallsprozess (➤ Abb. 7.7). Dabei treten 2 wesentliche Probleme auf:

- Einerseits entstehen **ineffiziente, defekte Rezeptoren.** Entsprechende Lymphozyten werden frühzeitig eliminiert.
- Andererseits werden Rezeptoren gebildet, die körpereigene Strukturen binden. Diese stellen eine Gefahr für den Organismus dar, da sie Abwehrmechanismen gegen eigene Zellen oder Gewebe auslösen können (Autoreaktivität, **Autoimmunreaktion**). Durch Elimination solcher autoreaktiver Zellen wird die sog. zentrale Selbsttoleranz erzeugt.

Elimination ineffektiver Zellen und Erzeugung von zentraler Selbsttoleranz in den primären lymphatischen Organen führen dazu, dass nur ein sehr kleiner Anteil der ursprünglich entstehenden Lymphozyten als reife, naive Zellen ins Blut gelangen. Hiervon wird wiederum nur ein verschwindend kleiner Anteil durch „sein" Antigen aktiviert und wandelt sich zur Effektorzelle.

Reifungsorte Wie alle Zellen benötigen Lymphozyten für Wachstum (Proliferation) und Spezialisierung (Differenzierung) eine bestimmte Umgebung. Diese finden sie in den primären (Knochenmark, Thymus) und sekundären (z. B. Lymphknoten, Peyer-Plaques) lymphatischen Organen.

Klinik Leukämie

Entstehung und Einteilung Durch die hohe Proliferationsrate hämatopoetischer Zellen sowie die Genumlagerungen in Lymphozyten ist die Gefahr relativ hoch, dass im hämatopoetischen System Neoplasien entstehen. Sind davon Leukozyten bzw. ihre unreifen Vorläuferzellen betroffen, kann sich die Anzahl der Leukozyten im peripheren Blut dramatisch erhöhen.

Daher werden diese Erkrankungen als „Leukämien" bezeichnet. Diese Bezeichnung ist u. U. irreführend: Viele Leukämien verlaufen aleukämisch und im Blutbild ist anfangs oft nicht die Leukozytenzahl erhöht, sondern die Konzentration anderer Blutzellen vermindert, weil deren Produktion im Knochenmark durch die Neoplasie behindert wird. Klinisch werden die Leukämien nach ihrer Verlaufsform als chronisch (Verlauf über wenige Jahre) bzw. akut (Verlauf über wenige Monate) und nach dem betroffenen Zelltyp als lymphatisch (Lymphozyten) bzw. myeloisch (Granulozyten) bezeichnet (s. a. ➤ Kap. 6.3.2, Klinikkasten Leukozytose, Leukämie …).

Lymphatische Leukämie Meist beruhen diese auf der Entartung von B-Zellen – T-Zell-Leukämien sind weitaus seltener. Da die Tumorzellen viele Merkmale derjenigen Zellen beibehalten, aus denen sie entstanden sind, können anhand der Zellmorphologie verschiedene Formen lymphatischer Leukämien unterschieden werden. Die häufigste Leukämie des Kindesalters ist die akute lymphatische Leukämie (ALL), so wie bei Laura. Die massenhaft auftretenden Lymphoblasten „verdrängen" die übrigen hämatopoetischen Zellen im Knochenmark. Folgen sind erhöhte Infektanfälligkeit (es fehlen reife Lymphozyten und Granulozyten), erhöhte Blutungsneigung durch Thrombopenie und Anämie durch verminderte Erythrozytenzahl.

Therapie Einige Leukämien können wirkungsvoll durch Chemotherapie bekämpft werden. Dabei werden bevorzugt proliferierende Tumorzellen abgetötet. Allerdings wird auch ein Teil der „gesunden" Leukozytenvorläuferzellen einschließlich der hämatopoetischen Stammzellen zerstört. Bei bestimmten Leukämien schaltet man das Knochenmark durch Chemotherapie oder Bestrahlung vollständig aus. Die anschließende Transplantation MHC-kompatibler, gesunder Stammzellen (Knochenmarktransplantation) erlaubt die Rekonstitution des Abwehrsystems. Stammzellen für diese Therapieform, die in geringem Umfang auch im peripheren Blut vorkommen, kann man vom Patienten selbst isolieren.

B-Zell-Reifung

Reifungsstadien im Knochenmark

Reifung im Knochenmark Die Entwicklung der B-Lymphozyten (➤ Abb. 7.7) im Knochenmark beginnt mit den lymphoiden Stammzellen in der Nähe des Endosteums. Während der gesamten Reifung sind B-Zellen mit Adhäsionsmolekülen an Stromazellen des Knochenmarks gebunden. Von den Stromazellen werden sie auch mit den zu ihrer Reifung nötigen Zytokinen versorgt (SCF und IL-7).

Pro-B-Zelle Die lymphatische Stammzelle differenziert zur Pro-B-Zelle. In diesem Stadium werden die H-Ketten-Gene umgeordnet. Bei der Umordnung ist eine Unschärfe von einigen Basenpaaren möglich, durch welche das Leseraster auf der DNA verschoben werden kann. Hierdurch erhöht sich die Variabilität des BCR, es können aber auch Sequenzen resultieren, die unlesbar sind und daher nicht translatiert werden können. Die Umlagerungen werden so lange fortgesetzt, bis entweder eine H-Kette produziert werden kann oder das genetische Material verbraucht ist. In diesem Fall sterben sie durch Apoptose. Hat die Umlagerung der H-Ketten-Gene Erfolg gehabt, finden einige Zellteilungen statt (es gibt danach ca. 60–120 Zellen mit demselben H-Ketten-Rearrangement), und die Pro-B-Zellen differenzieren zu Prä-B-Zellen.

Prä-B-Zelle In dieser findet die Umlagerung der L-Ketten-Gene statt. Da hierfür mehr Umlagerungsmöglichkeiten bestehen, gehen relativ weniger Zellen durch Apoptose verloren. Durch die erfolgreiche Umlagerung differenziert die Prä-B-Zelle zur unreifen B-Zelle.

MERKE

Im Stadium der Pro-B-Zelle werden die H-Ketten-Gene, im Stadium der Prä-B-Zelle die L-Ketten-Gene umgeordnet.

Unreife B-Zelle Die unreife B-Zelle exprimiert einen Oberflächenrezeptor des Typs IgM. Durch die Umlagerung der Immunglobulingene wird die Aktivität ihrer Promotoren und damit die Expression der Rezeptoren erhöht. Das Umlagerungsprogramm insgesamt läuft so ab, dass jede B-Zelle nur Immunglobuline einer Spezifität exprimiert, sie ist monospezifisch.

Selektion der B-Zellen

Klonale Deletion unreifer B-Zellen Wenn eine unreife B-Zelle im Knochenmark an einen multivalenten Liganden bindet, sodass dieser membranständige IgM bindet und dadurch quervernetzt, geht die unreife B-Zelle zugrunde. Ein solcher Ligand muss körpereigen sein, daher ist diese klonale Deletion unreifer B-Zellen ein wichtiger Mechanismus zur Erzeugung von **zentraler Selbsttoleranz.** Die zentrale Selbsttoleranz der B-Zellen ist schlechter als die der T-Zellen. Es gibt relativ viele autoreaktive B-Zellen im peripheren Blut. Wahrscheinlich sind sie aufgrund fehlender T-Zell-Hilfe unschädlich, vielleicht haben sie aber auch spezielle Funktionen.

Anerge B-Zellen Wenn lösliche Antigene (die Rezeptoren binden, aber nicht quervernetzen können) im Knochenmark an unreife B-Zellen binden, exprimieren diese weniger IgM. Sie wandern zwar in sekundäre lymphatische Organe aus und exprimieren auch IgD, doch können sie über diese Rezeptoren nicht aktiviert werden und sind anerg. Anerge B-Zellen können kein Antigen präsentieren und gehen ohne T-Zell-Hilfe schnell zugrunde; der langlebige periphere B-Zell-Pool bleibt frei von solchen autoreaktiven Zellen. Die Anergie ist ein weiterer wichtiger Mechanismus zur Erzeugung von **zentraler Selbsttoleranz.**

Die erste Reise der B-Zellen

Werden unreife B-Zellen weder deletiert noch anerg, differenzieren sie zu reifen, naiven B-Zellen, die IgM und IgD exprimieren. Reife B-Zellen lösen ihre Adhäsionsmoleküle,

wandern zum zentralen venösen Sinus und verlassen mit dem Blut das Knochenmark.

Entwicklung außerhalb des Knochenmarks

Hochendotheliale Venolen Im Bereich hochendothelialer Venolen (HEV) der sekundären lymphatischen Organe (➤ Abb. 7.12) verlassen die reifen, naiven B-Zellen das Blut **(Homing).** Dies geschieht über ähnliche Mechanismen wie für die Extravasation neutrophiler Granulozyten (➤ Kap. 7.2.3) beschrieben. Nur bedarf es dazu keiner Entzündung. Das Endothel der HEV ist für Lymphozyten immer adhäsiv, weil es insbesondere Liganden für L-Selektin (GlyCam-1, CD34) konstitutiv exprimiert.

Rezirkulation Findet der B-Lymphozyt in einem Lymphknoten kein passendes Antigen, gelangt er über das efferente Lymphgefäß schließlich in den Ductus thoracicus und damit wieder ins Blut. Diese Reise kann sich vielfach wiederholen. Nur wenn die reifen B-Zellen bei diesen Rezirkulationen „freie Plätze" an follikulären dendritischen Zellen in den Lymphknoten finden, überleben sie länger als einige Tage in der Peripherie (➤ Kap. 7.3.6, Speicherung des Antigens im Organismus).

T-Zell-Reifung

Reifung in Knochenmark und Thymus

Die Differenzierungsreihe der T-Lymphozyten beginnt wie die der B-Zellen im Knochenmark mit den lymphoiden Stammzellen. Die Reifung ihrer Nachkommen findet im Thymus statt (➤ Abb. 7.7).

Doppelt negative Thymozyten In engem Kontakt mit kortikalen Thymusepithelzellen findet in Thymozyten, die noch keinen TCR und weder CD4 noch CD8 exprimieren (doppelt negative Thymozyten), die Umlagerung der Gensegmente für die β-Untereinheit des TCR statt. Zugleich beginnt die Expression von CD3, das jedoch im Zytosol verbleibt. Dann werden die Gensegmente für die α-Untereinheit des TCR umgelagert.

Doppelt positive Thymozyten Jetzt wird der T-Zell-Rezeptor-Komplex (TCR und CD3) auf der Zelloberfläche exprimiert. Weil die Zellen nun CD4 und CD8 exprimieren, werden sie als doppelt positive Thymozyten bezeichnet.

Selektion der T-Zellen

Positive Selektion Diese doppelt positiven Thymozyten werden einem ersten Test unterworfen: Es wird geprüft, ob die somatische Rekombination einen TCR erzeugt hat, der körpereigene MHC-Moleküle auf den Thymusepithelzellen erkennt **(MHC-Restriktion),** sie werden positiv selektioniert. Dagegen werden Thymozyten, die „zu schwach" oder „zu stark" an MHC der Thymusepithelzellen binden, durch Apoptose eliminiert.

MERKE

MHC-Restriktion: Nur die Thymozyten werden „weiterentwickelt", die MHC-Moleküle auf den Thymusepithelzellen erkennen und damit später in der Lage sind zu prüfen, ob das Antigen auf einem körpereigenen MHC-Komplex präsentiert wird.

Einfach positive Thymozyten Anschließend verlieren die T-Lymphozyten eines der beiden Oberflächenproteine CD4 bzw. CD8 und werden als einfach (CD4- oder CD8-)positive Thymozyten bezeichnet.

Negative Selektion Nun kommt es zur zweiten Prüfung: Thymozyten, die mit ihrem T-Zell-Rezeptor körpereigene Antigene (Autoantigene) erkennen, die ihnen von dendritischen Zellen am Übergang vom Kortex zum Mark des Thymus präsentiert werden, werden durch Apoptose eliminiert (negative Selektion). Durch diese negative Selektion wird **zentrale Selbsttoleranz** induziert, d. h. sichergestellt, dass keine Autoaggression stattfindet. Die zentrale Selbsttoleranz der T-Zellen ist viel besser ausgeprägt als die der B-Zellen, aber auch sie hat Lücken (s. u., periphere T-Zell-Toleranz).

Reife, naive Thymozyten Nur etwa 2% der ursprünglichen Thymozyten entgehen den beschriebenen Selektionsvorgängen und verlassen den Thymus als reife, naive Thymozyten.

MERKE

Wichtigster Mechanismus zur Erzeugung zentraler Selbsttoleranz: T-Lymphozyten, die während ihrer Prägung ein präsentiertes körpereigenes Antigen binden, werden durch Apoptose beseitigt (negative Selektion).

Auch T-Lymphozyten reisen

Reife, naive Thymozyten zirkulieren im Blut und patrouillieren über Monate und Jahre durch die sekundären lymphatischen Organe (**Homing,** ➤ Abb. 7.2). Diese Wanderschaft dient der „Suche" nach „ihrem" Antigen. Die sekundären lymphatischen Organe sind die Orte, an denen T-Zellen (und B-Zellen) mit Krankheitserregern zusammengebracht und (T-Zellen durch Präsentation von Antigenen) aktiviert werden.

7.2.4 Aktivierung von T-Zellen durch Antigenpräsentation

T-Lymphozyten, die den Thymus verlassen, sind „naiv". Sie verfügen über antigenspezifische Rezeptoren, aber das genügt in der Regel nicht, um ihre Effektorfunktionen direkt zu aktivieren. Als Schutz vor unkontrolliertem Einsatz der potenziell gefährlichen Abwehrmaßnahmen müssen T-Lymphozyten bei einer ersten Antigenpräsentation durch spezielle, „professionelle", antigenpräsentierende Zellen (dendritische Zellen wie die Langerhans-Zellen der Haut, Makrophagen, B-Lymphozyten; ➤ Abb. 7.9) in sekundären lymphatischen Organen (z. B. in Lymphknoten) aktiviert werden. Sie werden sozusagen

„scharf gemacht" und zu „bewaffneten" Effektorzellen. Erst bei erneuter Antigenpräsentation durch Zielzellen üben diese Effektorzellen ihre Funktionen aus, und die Immunabwehr wird aktiv. Die wenigen, aber klinisch wichtigen Ausnahmen von dieser Regel werden in ➤ Kap. 7.2.5 besprochen.

MHC-Moleküle

T-Lymphozyten können in der Regel nur durch das für sie spezifische Antigen aktiviert werden (monoklonale Aktivierung) und auch nur dann, wenn ihnen dieses Antigen auf körpereigenem MHC präsentiert wird (**MHC-Restriktion,** ➤ Kap. 7.3.2). Der MHC-Komplex wird von mehreren Genen codiert und ist hochpolymorph, d. h., es gibt für jedes Gen verschiedene Allele in der Bevölkerung. Daraus resultiert eine enorme Variabilität der MHC-Moleküle zwischen verschiedenen Individuen.

MERKE

Die Wahrscheinlichkeit, dass 2 Menschen ähnliche MHC-Moleküle besitzen, ist extrem gering.

Weil Fremd(spender)gewebe mit anderen MHC-Molekülen als denen, gegen die die MHC-Restriktion der T-Zellen des Empfängers stattgefunden hat, nach Transplantation abgestoßen werden (s. a. ➤ Kap. 7.2.6), erhielten die Moleküle die Bezeichnung Main Histocompatibility Complex (MHC).

Histokompatibilitätsantigene Die Histokompatibilitätsantigene (MHC, Main Histocompatibility Complex, beim Menschen auch HLA, Human Leukocyte Antigens, genannt) codieren also für die Proteine, die vom Immunsystem eines anderen Organismus derart als fremd erkannt werden (➤ Kap. 7.2.2, ➤ Kap. 7.2.5), dass es zur Transplantatabstoßung kommt:

- MHC der Klasse I umfasst die Genloci **HLA-A, -B,** und **-C,**
- MHC der Klasse II umfasst die Genloci **HLA-DP, -DQ** und **-DR.**

Alle diese Genloci kommen in vielen unterschiedlichen Allelen vor, sodass jedes Individuum seinen eigenen HLA-Genotyp/-Phänotyp besitzt.

Klinik Bedeutung der HLA-Typisierung

Transplantate Ein Transplantat wird nur dann nicht abgestoßen, wenn der HLA-Phänotyp des Spenders mit dem des Empfängers möglichst gut übereinstimmt.

Diagnostischer Nutzen Das Vorkommen einiger Allele ist mit bestimmten Erkrankungen eng korreliert und kann so diagnostisch genutzt werden. Beispielsweise ist der Phänotyp HLA-DR15 mit der Narkolepsie und HLA-B27 mit ankylosierender Spondylitis (Morbus Bechterew) assoziiert.

Auch auf Proteinebene werden 2 Klassen von MHC-Komplexen unterschieden:

- **MHC-Klasse-II-Komplexe** finden sich vorwiegend auf speziellen antigenpräsentierenden Zellen (APC). Sie präsentieren Antigene von Erregern, die sich extrazellulär vermehren (also überwiegend Bakterien) und nach Aufnahme in eine APC im Endosom prozessiert wurden.
- **MHC-Klasse-I-Komplexe** werden auf allen Körperzellen exprimiert. Sie präsentieren Antigene von Erregern, die sich in der Zelle vermehren (alle Viren, einige Bakterien, einige Parasiten), aber auch von untypischen Proteinen, die von Tumorzellen produziert werden und im Proteasom der Zelle prozessiert wurden.

Antigenpräsentation auf MHC-II

Aufbau und invariante Kette MHC-II besteht aus 2 transmembranären Ketten (α und β), die gemeinsam eine Rinne zur Präsentation linearer Peptide von 9–15 Aminosäuren bilden. Die Ketten werden im rauen endoplasmatischen Retikulum (RER) synthetisiert und zusammengefügt, binden dort jedoch zuerst keine Peptide, weil sie durch ein Protein, die MHC-II-assoziierte invariante Kette, blockiert sind.

Aufnahme der Mikroorganismen Extrazelluläre Mikroorganismen werden durch Phagozytose (Makrophagen) oder ähnliche Vorgänge (dendritische Zellen, B-Lymphozyten) in antigenpräsentierende Zellen aufgenommen. Sie werden im sauren Milieu der Endosomen (Phagolysosomen) abgebaut bzw. prozessiert (➤ Abb. 7.9).

Präsentation Zu diesem Kompartiment wird über den Golgi-Apparat auch der Komplex aus MHC-II und invariantem Protein transportiert. Im Endosom wird die invariante Kette gespalten und der nun freie MHC-II mit dem Antigenpeptid beladen. Anschließend werden MHC-II und Antigen auf die Zelloberfläche transportiert.

Antigenpräsentation auf MHC-I

Aufbau MHC-I besteht aus einer transmembranären α-Kette mit 3 immunglobulinähnlichen Domänen und einem nicht membranständigen β_2-Mikroglobulin. Beide Ketten werden im rauen endoplasmatischen Retikulum (RER) synthetisiert und zum MHC-I-Komplex zusammengefügt. Zwei Domänen der α-Kette, α_1 und α_2, bilden nun eine Rinne, in die jeweils bestimmte, 8–10 Aminosäuren lange, lineare Peptide hineinpassen.

Abbau zytosolischer Proteine Alle zytosolischen Proteine werden durch Proteasomen abgebaut. Ist dieser Abbau bis zu einer Größe von 8–10 Aminosäuren fortgeschritten, können diese Peptide unter ATP-Verbrauch von sog. **TAPs** (transporters associated with antigen processing) ins RER transportiert werden. Die genetische Variabilität der TAPs ist daher mitentscheidend für die Auswahl von Peptiden für die Präsentation auf MHC-I.

Präsentation Im RER assoziieren im Proteasom prozessierte Peptide mit dem MHC-I-Komplex, der dadurch stabilisiert wird. Daher exprimieren Zellen nur peptidbeladenen MHC-I auf ihrer Oberfläche. Grundsätzlich können sowohl körpereigene als auch körperfremde Peptide auf MHC-I präsentiert

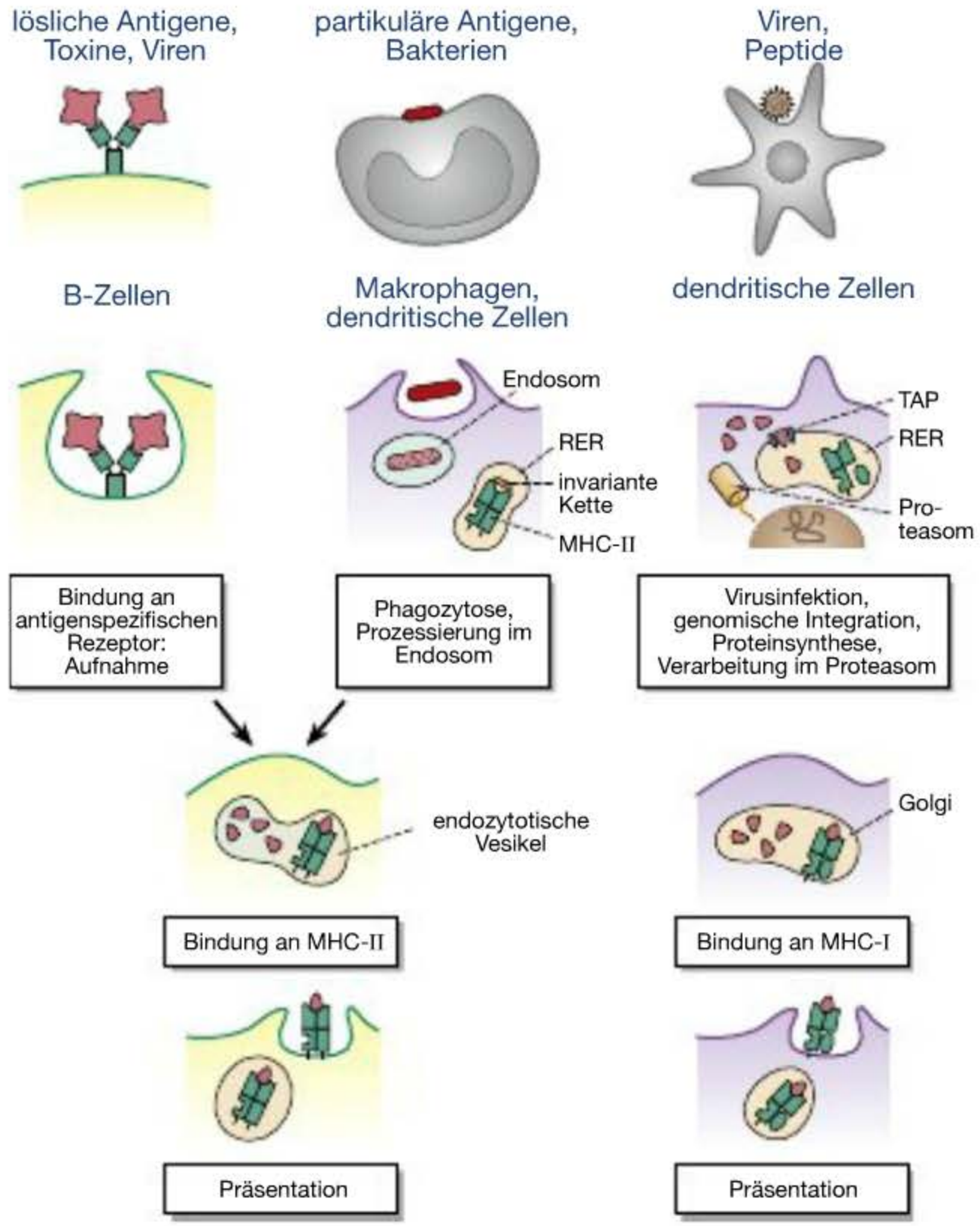


Abb. 7.9 Antigenverarbeitung und Präsentation durch professionelle antigenpräsentierende Zellen. Partikuläre Antigene und Bakterien werden vor allem von Makrophagen durch Phagozytose in Phagosomen aufgenommen. Mit dem Phagosom verschmelzen Lysosomen, die lytische Enzymsysteme enthalten, zum Endosom (oder Phagosom/Lysosom). Hier werden aufgenommene Proteine zu kurzen Peptiden prozessiert. Anschließend werden diese Bruchstücke im Golgi-Apparat an MHC-II gebunden und auf der Zelloberfläche präsentiert. Bis zur Beladung sind die MHC-II-Bindungsstellen durch ein spezielles Protein („invariante Kette") vor der Anlagerung körpereigener Peptide geschützt. Von B-Zellen werden Antigene oder Toxine über spezifische Rezeptoren auf ihrer Oberfläche aufgenommen, prozessiert und in gleicher Weise an MHC-II gebunden präsentiert. Dendritische Zellen besitzen große Bedeutung für die Abwehr viraler Infektionen: Sie stellen nach Integration von Virusgenom virale Proteine her. Diese werden – wie alle hergestellten Proteine – teilweise im Proteasom in Bruchstücke zerlegt, durch TAPs (transporters associated with antigen processing) in das raue endoplasmatische Retikulum (RER) aufgenommen und dort an MHC-I gebunden sowie auf der Oberfläche präsentiert. Allerdings können dendritische Zellen auch Proteine von phagozytierten Erregern und aufgenommene virale Proteine und Peptide auf MHC-I präsentieren. Auf MHC-I präsentieren auch alle Körperzellen nach einer Virusinfektion Bruchstücke der viralen sowie anderer, von ihnen hergestellter Proteine.

werden. Beide Vorgänge spielen eine entscheidende Rolle für wesentliche Mechanismen der spezifischen Abwehr:

- Präsentation körpereigener Antigene auf MHC-I und MHC-II durch dendritische Zellen im Thymus ist entscheidend für die Elimination autoreaktiver T-Zellen (➤ Kap. 7.2.3).
- Präsentation untypischer Proteinfragmente durch Körperzellen ist ein Mechanismus zur Erkennung und Zerstörung von entarteten Zellen (maligne Tumorzellen).
- Ist eine Zelle mit intrazellulär lebenden Mikroorganismen (vorwiegend also Viren) infiziert, werden auch deren – körperfremde – Proteine präsentiert. Geschieht dies durch professionelle APC, können durch sie aktivierte zytotoxische T-Killerzellen die infizierten Körperzellen am präsentierten Antigen erkennen, selektiv eliminieren und den Viren damit die Vermehrungsmöglichkeit entziehen.

Erste Antigenpräsentation

Entstehung von Effektorzellen

Antigenerkennung Naive T-Lymphozyten können normalerweise nicht ins Gewebe zu einem Infektionsherd auswandern. Ihnen muss das für sie spezifische Antigen daher in sekundären lymphatischen Organen durch hoch spezialisierte Zellen (dendritische Zellen wie die Langerhans-Zellen der Haut, Makrophagen, B-Lymphozyten) präsentiert werden (➤ Abb. 7.10, oben). So nehmen Langerhans-Zellen in der Haut Antigene auf und wandern mit ihnen in die Lymphknoten, wo sie als dendritische Zellen im Parakortex (➤ Abb. 7.12) besonders effektiv Antigene präsentieren können. Trifft ein T-Lymphozyt auf eine antigenpräsentierende Zelle, die „sein" spezifisches Antigen auf einem körpereigenen MHC-Komplex vorzeigt, wird dieses durch den T-Zell-Rezeptor (TCR) erkannt.

CD4, CD8 Parallel zur Antigenerkennung binden auch die Oberflächenproteine CD4 oder CD8 an den MHC-Komplex – CD8 bindet an MHC-I-Moleküle und CD4 an MHC-II-Moleküle. Dadurch werden bei Präsentation phagozytierter Pathogene auf MHC-II $CD4^+$ T-Lymphozyten zu T-Helferzellen aktiviert, bei Präsentation intrazellulärer Pathogene auf MHC-I dagegen $CD8^+$ T-Lymphozyten zu T-Killerzellen.

MERKE

CD4 bindet an MHC-II → Entwicklung von T-Helferzellen, CD8 bindet an MHC-I → Entwicklung von T-Killerzellen.

CD3 Der T-Zell-Rezeptor ist auf der Zelloberfläche mit einem weiteren integralen Membranprotein, CD3, assoziiert, mit dem er gemeinsam den T-Zell-CD3-Rezeptorkomplex bildet. Der TCR selbst hat keine zur Signalweiterleitung geeigneten zytosolischen Domänen, die Funktion der intrazellulären Signalweiterleitung wird von CD3 ausgeführt. Die Bindung von MHC/Antigen(Peptid)-Komplexen an den TCR führt darüber hinaus zum Andocken von CD4 oder CD8 an den T-Zell-CD3-Rezeptorkomplex, und erst hierdurch wird der signaltransduzierende Rezeptorkomplex gebildet.

T-Zell-Antigenrezeptor-aktivierte intrazelluläre Signalwege Durch den T-Zell-CD3-Rezeptorkomplex werden 3 klassische Signalwege aktiviert, der Phospholipase-C-Weg, die MAP-Kinasen-Kaskade und die Jun-N-terminale Kinase (➤ Kap. 18.2.1, Signaltransduktion). Diese Wege sind miteinander vernetzt und führen zur Aktivierung der Transkriptionsfaktoren NFκB, AP-1 und NF-AT („nuclear factor of activated T-cell"). So wird die Transkription etlicher Gene aktiviert, die mit Aktivierung, Wachstum und Differenzierung von T-Zellen zu tun haben (z. B. IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, GM-CSF, IFNγ, TNFα, CD40L, Fas-Ligand, CTLA-4, c-myc, ras, p53; ➤ Tab. 6.5 und ➤ Tab. 7.2). Das genaue Expressionsmuster variiert mit dem Zelltyp und seiner Polarisation.

Kostimulation und immunologische Synapse Das eben beschriebene, durch den T-Zell-CD3-Rezeptorkomplex ausgelöste Signal wird auch als **„Signal 1"** bezeichnet. Es genügt nicht zur Aktivierung naiver T-Zellen, sondern muss durch ein **„Signal 2"** ergänzt werden. Das Signal 2 stellt eine Kostimulation dar, zu der nur spezialisierte, antigenpräsentierende Zellen (APC) fähig sind. Diese Kostimulation erfolgt parakrin durch Zytokine wie IL-1 und durch weitere integrale Membranproteine, die bei Aktivierung um den T-Zell-CD3-Rezeptorkomlex herum angeordnet werden. Diese Gesamtanordnung wird auch als immunologische Synapse bezeichnet. Sie stellt sicher, dass

- durch Beteiligung von Adhäsionsmolekülen die Verbindung zwischen APC und T-Zelle hinreichend lange bestehen bleibt,
- durch ihre Gesamtanordnung eine bestimmte räumliche und zeitliche Ordnung der ausgetauschten Signale entsteht und
- durch weitere integrale Membranproteine zusätzliche, starke, kostimulatorische Signale übertragen werden.

Diese Übertragung kostimulatorischer Signale erfolgt z. B. durch CD80/CD86 (B7.1 und B7.2) auf der APC, die an CD28 oder an CTLA-4 („cytotoxic T-lymphocyte associated protein-4") auf der jeweiligen T-Zelle binden. So werden die Aktivierung der T-Zelle und deren weitere Differenzierung zur T-Effektorzelle ausgelöst.

MERKE

Immunologische Synapse: Gesamtanordnung von T-Zell-CD3-Rezeptorkomplex und um ihn herum angeordneten integralen Membranproteinen auf antigenpräsentierenden Zellen. Aktivierung und weitere Differenzierung der T-Zelle sind nur möglich, wenn Antigenpräsentation (Erkennung durch den TCR, Signalauslösung durch den T-Zell-CD3-Rezeptorkomplex) und Kostimulation (Signalauslösung durch Zytokine und integrale Membranproteine) gleichzeitig erfolgen.

Periphere T-Zell-Toleranz Bindet der TCR dagegen ein Antigen, das auf einer nicht kostimulierenden Zelle präsentiert wird, wird die T-Zelle inaktiviert, sie wird anerg. Dies ist ein Mechanismus, durch den periphere T-Zell-Toleranz durch Anergie (z. B. gegen körpereigene Peptide, die nicht im Thymus präsentiert werden konnten) induziert werden kann. Zur Aufrechterhaltung der Selbsttoleranz muss also keineswegs jedes körpereigene Antigen im Thymus präsentiert werden. Zur peripheren T-Zell-Toleranz kommt es auch, wenn T-Zellen durch besonders häufige periphere Antigene so stark aktiviert werden, dass sie Fas-Ligand (CD178) auf ihrer Oberfläche exprimieren. Weil T-Zellen sowieso Fas (CD95) auf ihrer Oberfläche tragen, kommt es nach Induktion von Fas-Ligand zum zwischen T-Zellen ausgelösten programmierten Zelltod. Hier spricht man von peripherer T-Zell-Toleranz durch Brudermord bzw. aktivierungsinduzierten Zelltod. Daneben kann periphere T-Zell-Toleranz wahrscheinlich durch regulatorische T-Zellen erzeugt werden. Einige Gewebe, wie z. B. die Augenlinse, sind für T-Zellen nicht zugänglich, gegenüber hier exprimierten Antigenen besteht daher eine sog. klonale Ignoranz. Darüber hinaus gibt es Gewebe, wie den Hoden, in denen Fas-Ligand konstitutiv exprimiert wird, sodass einwandernde T-Zellen sogleich in die Apoptose geschickt werden.

MERKE

Periphere T-Zell-Toleranz:
- Anergie (Antigenpräsentation auf nicht kostimulierender Zelle)
- Brudermord (nach Induktion von Fas-Ligand)
- regulatorische T-Zellen.

Differenzierung zu T-Effektorzellen Antigenpräsentation und Kostimulation lösen in der T-Zelle die Bildung von IL-2 aus, das autokrin zu deren Proliferation und Differenzierung führt. Das benötigte IL-2 muss nicht unbedingt von der antigenerkennenden T-Zelle selbst stammen. Es kann auch von anderen, bereits zu T-Helferzellen differenzierten T-Zellen in der näheren Umgebung produziert werden, die durch die Freisetzung dieses Zytokins die zellvermittelte Immunantwort unterstützen.

Die Proliferationsphase der aktivierten T-Zelle kann mehrere Tage dauern und führt zur Produktion zahlreicher genetisch identischer Nachkommen **(klonale Expansion)** mit derselben Antigenspezifität. Diese entwickeln sich anschließend zu Effektorzellen (➤ Abb. 7.10):

- $CD4^+$ Zellen (T_4), die den MHC-II erkennen, werden zu T-Helferzellen (T_H). Sie aktivieren Makrophagen, die Krankheitserreger (z. B. Bakterien oder deren Toxine) aufgenommen haben, die intrazellulären Eindringlinge bzw. deren Toxine zu vernichten. T-Helferzellen stimulieren auch B-Zellen, Antikörper zu produzieren, und setzen Zytokine frei, die die Abwehrreaktionen modulieren. Insofern sind sie auch entscheidend an humoralen Abwehrmechanismen (s. u.) beteiligt.
- $CD8^+$ Zellen (T_8), die MHC-I binden, werden zu zytotoxischen T-Zellen (T-Killerzellen, T_K). Sie erkennen und eliminieren körpereigene Zellen, die von Krankheitserregern befallen oder zu Tumorzellen entartet sind. Zu den Erregern, die sich intrazellulär vermehren, gehören alle Viren, aber auch einige Bakterien und Parasiten.

Die verschiedenen T-Effektorzellen vermitteln also die spezifische zelluläre Immunität.

MERKE

Die erste Antigenpräsentation erfolgt durch professionelle antigenpräsentierende Zellen und aktiviert naive T-Lymphozyten zu Effektorzellen. Je nach gebundenem MHC entstehen so T_H-Zellen (MHC-II) oder T_K-Zellen (MHC-I).

Gedächtniszellen, Immunisierung

Durch die beschriebenen Aktivierungsvorgänge bei der ersten Antigenerkennung, verstärkt durch IL-7 und IL-15, werden auch sehr langlebige T-Effektorzellen der verschiedenen Gruppen erzeugt, die als T-Gedächtniszellen jahrelang im Körper verbleiben können. Bei einer späteren Infektion vermitteln sie eine erheblich schnellere Einleitung der Abwehrmechanismen, da die Phase der Aktivierung naiver Lymphozyten übersprungen werden kann. Zusammen mit B-Gedächtniszellen sowie zirkulierenden Antikörpern können T-Gedächtniszellen eine erneute Erkrankung verhindern oder erheblich abschwächen. Diese Vorgänge werden als Sensibilisierung **(Immunisierung)** bezeichnet (s. a. ➤ Kap. 7.3.6).

Polarisierung von T-Zellen

Alle Typen von T-Zellen sind sowohl an zellvermittelten als auch an humoralen Immunantworten beteiligt. Dazu müssen sie ihre Funktionsweise ändern, und dies wird durch ihre Polarisierung erreicht. Diese ist für T-Helferzellen am besten beschrieben worden. Sie wird durch kostimulatorische Zytokine während der Antigenpräsentation bewirkt:

T_{H1}-Zellen Viren und einige Bakterien regen die APC zur Produktion von **IL-12** und NK-Zellen zur Produktion von **IFNγ** an. Diese beiden Zytokine induzieren die Differenzierung zu Typ-1-polarisierten Helferzellen. T_{H1}-Zellen sezernieren insbesondere IL-2 und IFNγ. Die Immunantwort wird daher durch IFNγ-aktivierte Makrophagen und die Produktion von IgM und IgG durch B-Lymphozyten dominiert. Beide Antikörperklassen binden Komplementfaktoren und opsonieren Erreger (➤ Kap. 7.3.4) und aktivieren so die antikörperabhängige Zytotoxizität von NK-Zellen und Phagozyten. Zugleich hemmt IFNγ die Typ-2-Polarisation.

T_{H2}-Zellen Im Unterschied dazu stimuliert die Phagozytose extrazellulärer Mikroorganismen Makrophagen (dabei ist die zytokinproduzierende Zelle allerdings etwas strittig) zur Ausschüttung von **IL-6** und besonders **IL-4** und vermittelt so die Differenzierung zu Typ-2-polarisierten Helferzellen. T_{H2}-Zellen sezernieren ihrerseits insbesondere IL-4 und fördern damit die Proliferation von B-Lymphozyten sowie den Klassenwechsel der produzierten Antikörper („Antikörperswitch") von IgM zu IgG und IgE. Diese Antikörper stehen im Mittelpunkt der humoralen Immunantwort. Zugleich hemmt IL-4 die Typ-1-Polarisation.

Zytokinmuster Unterschiedlich polarisierte Helferzellen lassen sich an den von ihnen produzierten Zytokinen unterscheiden, die ihrerseits unterschiedliche Zielzellen beeinflussen. T-Helfer-Vorläuferzellen produzieren IL-2. Nicht polarisierte Helferzellen (T_{H0}) produzieren IL-2, IL-4, IL-5, IL-10, IFNγ und TNFα. T_{H1}-Zellen produzieren IL-2, IFNγ und TNFα; damit aktivieren sie die Zytotoxizität von Makrophagen und zytotoxischen T-Zellen, sodass eine Typ-1-Zell-vermittelte Immunantwort zustande kommt. T_{H2}-Zellen produzieren IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 und IL-13; damit aktivieren sie B-Zellen, Mastzellen und eosinophile Granulozyten, sodass eine Typ-2-humorale Immunantwort zustande kommt. Darüber hinaus unterscheiden sich unterschiedlich polarisierte Lymphozyten auch in ihren Oberflächenmarkern. Zwischen den beiden Extremen Typ 1 und Typ 2 existieren Zwischenformen. Wahrscheinlich wird die Immunantwort dadurch sehr differenziert an die Abwehr des jeweiligen Mikroorganismus angepasst.

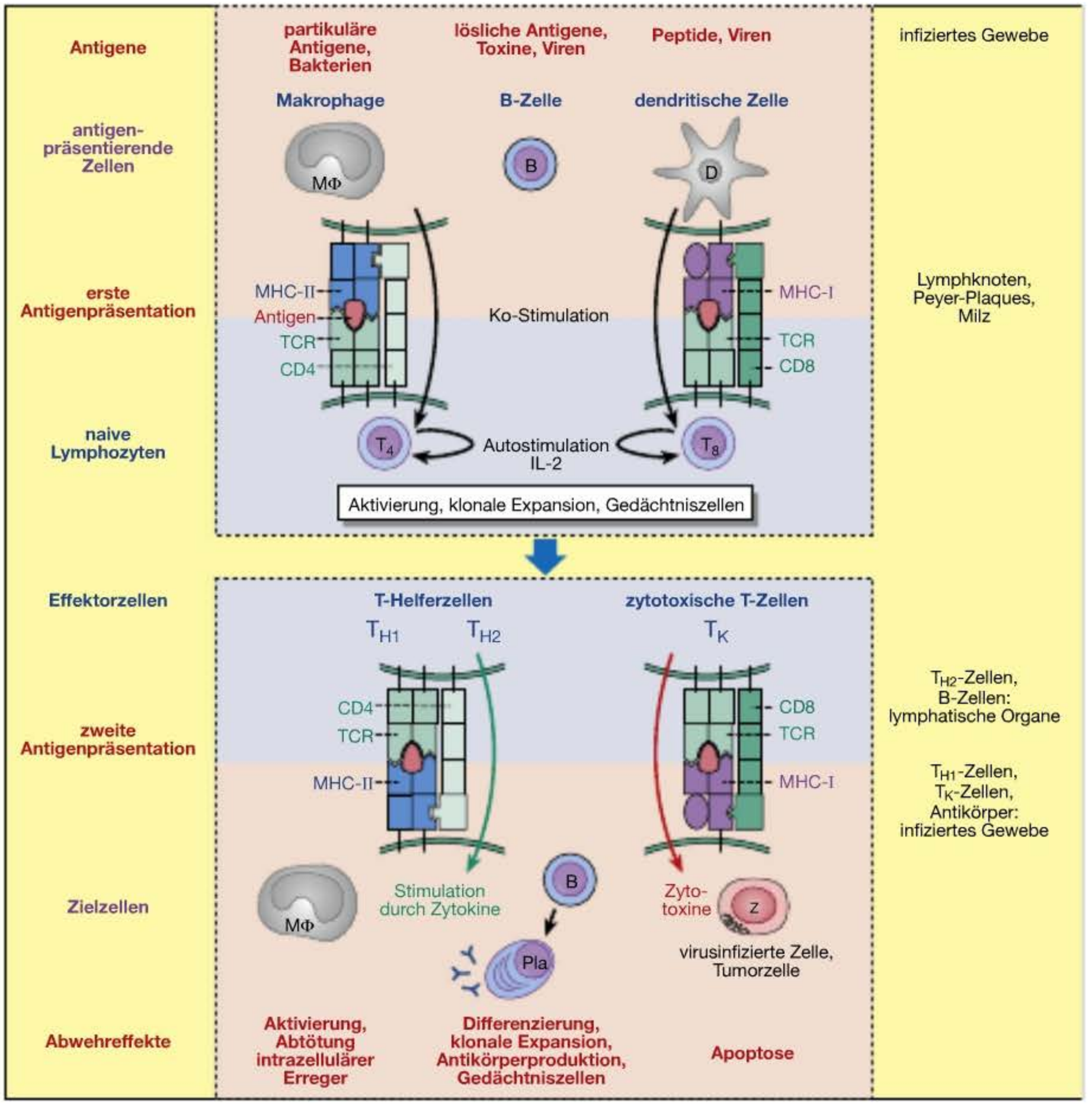


Abb. 7.10 Steuerung der T-Zell-Aktivität durch Antigenpräsentation. Die erste Antigenpräsentation auf MHC-II und MHC-I durch professionelle antigenpräsentierende Zellen (Makrophagen, B-Zellen, dendritische Zellen – oben) findet in den sekundären lymphatischen Organen statt. Sie aktiviert reife, naive T-Zellen zu „bewaffneten" T-Effektorzellen und führt bei diesen zur Teilung und Vermehrung (klonale Expansion). Wenn den Effektorzellen ihr Antigen ein zweites Mal, nun durch Zielzellen (Makrophagen, B-Zellen, infizierte oder entartete Körperzellen – unten) präsentiert wird, lösen sie gezielte Abwehreffekte aus. Bei der Präsentation der Antigene spielen außerdem CD4- bzw. CD8-Moleküle sowie eine Kostimulation über weitere membranständige Moleküle oder Zytokine eine Rolle: Die Interaktion zwischen CD4 und MHC-II stellt sicher, dass T-Helferzellen nur von immunkompetenten Zellen aktiviert werden, die Antigene im Lysosom verarbeitet haben. Die entsprechende Reaktion zwischen CD8 und MHC-I erlaubt die Aktivierung zytotoxischer T-Zellen durch virale oder fremde Antigene auf infizierten oder entarteten Zellen.

Klinik T-Helferzellen bei Wurmbefall und AIDS

Wurmerkrankungen Auch Wurm- und andere Parasitenerkrankungen führen früh zu IL-4-Freisetzung und somit zur T_{H2}-Antwort. Neben der Produktion von IgE ist damit die Rekrutierung eosinophiler Granulozyten verbunden, die Rezeptoren für den konstanten Teil dieser Antikörper (Fcε-Rezeptoren) besitzen. Würmer sind natürlich viel zu groß, um phagozytiert zu werden. Eosinophile Granulozyten lähmen den Wurm aber durch Neurotoxine und töten ihn durch toxische Peptide (z. B. das sog. „major basic protein"). IL-5 aus T_{H2}-Zellen stimuliert die Produktion weiterer eosinophiler Granulozyten im

Knochenmark. Andererseits führt eine pathologisch erhöhte T_{H2}-Antwortbereitschaft typischerweise zu allergischen Reaktionen.

AIDS Die zentrale Bedeutung der T-Helferzellen wird bei der erworbenen Immunschwächekrankheit AIDS (Acquired Immune Deficiency Syndrome) deutlich. Hierbei werden T-Helferzellen von Retroviren HIV-1 bzw. HIV-2 (Human Immunodeficiency Virus) infiziert. HIV schleust sich durch Bindung an das Oberflächenmolekül CD4 in die Wirtszelle ein. Da sowohl T-Helferzellen als auch Makrophagen (allerdings in geringerem Ausmaß) CD4 auf ihrer Zelloberfläche exprimieren, befällt das Virus beide Zelltypen. Nach Vermehrung knospen die Viren aus den befallenen Zellen aus und gelangen in die Körperflüssigkeiten wie Blut und Sekrete. Während der Latenzphase kommt es zu einer stetigen Verminderung der $CD4^+$-Helferzellen. Die Zahl der T-Helferzellen kann schließlich unter einen kritischen Wert sinken, sodass es zum Ausbruch schwerer Infektionen oder zur Entstehung von Krebs (Kaposi-Sarkom) kommt.

Zweite Antigenpräsentation

Erst wenn den „bewaffneten" T-Lymphozyten ihr spezifisches Antigen erneut, diesmal von Zielzellen, präsentiert wird, entfalten die T-Effektorzellen ihr typisches Abwehrrepertoire (➤ Abb. 7.10, unten).

Aktivierung der T-Killerzellen

Im Unterschied zu naiven T-Zellen können zytotoxische T-Zellen ins Gewebe auswandern. Dort erkennen sie infizierte Zielzellen daran, dass sie das entsprechende Antigen auf MHC-I präsentieren. Es kommt, wie bei der ersten Antigenpräsentation, zur Ausbildung von immunologischen Synapsen, die auf jeden Fall ausreichen, um ein Signal 1 zu generieren. Die so aktivierte zytotoxische T-Zelle exprimiert den kompletten IL-2-Rezeptor auf ihrer Oberfläche, sodass dessen Aktivierung durch IL-2 aus T-Helferzellen oder T-Gedächtniszellen als Ersatz für Signal 2 dienen kann. Die so aktivierten $CD8^+$ zytotoxischen T-Zellen (T-Killerzellen) sezernieren Zytotoxine, z. B. Perforin, das die Membran der Zielzellen durchlöchert und zum Zelltod führt. Sie setzen auch Granzyme (Serinproteasen) frei, die vermutlich durch die von Perforin gebildeten Löcher in die Zielzellen eindringen und die Apoptose der Zielzellen auslösen. Neben diesen löslichen Effektormolekülen verfügen aktivierte zytotoxische T-Zellen über membrangebundene Moleküle, z. B. den Fas-Liganden, der in Zellen, die den Fas-Rezeptor (CD95) exprimieren, Apoptose auslöst. Auch aktivierte B- und T-Lymphozyten exprimieren CD95 – mit ihrer Apoptose kann die Immunreaktion durch T_K-Zellen beendet werden. Im Unterschied zu NK-Zellen ist die Zytotoxizität von T_K-Zellen überwiegend antikörperunabhängig.

Kooperation zwischen T-Helferzellen und B-Lymphozyten durch Epitopkoppelung

Epitope für den BCR Der BCR wie auch Antikörper binden an räumlich komplex angeordnete Epitope auf der Oberfläche des nicht veränderten Pathogens. Diese Epitope sind nicht sehr groß, aber sie können z. B. bei einem Protein Aminosäuren umfassen, die in der linearen Aminosäuresequenz des Proteins weit auseinanderliegen. Erst in der komplexen Raumstruktur des Proteins sind sie einander benachbart. In der Regel müssen solche Epitope auf der Oberfläche des Pathogens zugänglich sein, während in seinem Inneren versteckte Epitope für den B-Lymphozyten unsichtbar bleiben.

Epitope für den TCR Der TCR bindet im Gegensatz zum BCR an lineare Peptide (➤ Kap. 7.2.2), die oft aus dem Inneren eines Pathogens stammen. Erst nachdem das Pathogen durch eine APC prozessiert worden ist und kurze, lineare Aminosäuresequenzen in der Rinne ihres MHC präsentiert werden, kann der entsprechende TCR an ein solches Epitop binden.

Interaktion zwischen B-Lymphozyt und T-Helferzelle B-Lymphozyten können Pathogene mit dem für sie spezifischen komplexen B-Zell-Epitop über ihren BCR aufnehmen, prozessieren und Proteinabschnitte desselben Pathogens als lineares Peptid bzw. T-Zell-Epitop auf MHC-II präsentieren (➤ Abb. 7.9), sodass es für T-Helferzellen erkennbar ist. Die bereits aktivierte T-Helferzelle erkennt nun auf dem B-Lymphozyten dieselbe MHC-II-Antigen-Kombination, durch die sie zuvor von einer APC aktiviert worden ist. So kommt es zu einer direkten Interaktion zwischen T-Helferzelle und der spezifischen B-Zelle. Diese T-Zell-Hilfe ermöglicht spezifische Immunreaktionen, weil sie B-Zell-Funktionen stimuliert:

- Proliferation der spezifischen B-Zelle (klonale Expansion),
- Differenzierung zur antikörperbildenden Plasmazelle,
- „Antikörperswitch" von IgM zu anderen Ig-Klassen.

IL-2 und IL-4 (Proliferationssignal) und IL-6 (Differenzierungssignal) aus der T-Helferzelle wirken dabei kostimulierend auf B-Lymphozyten. Darüber hinaus exprimiert die T-Helferzelle einen CD40-Liganden (CD40L) als integrales Membranprotein. Dieser bindet an CD40 in der Plasmamembran des B-Lymphozyten und löst so das stärkste kostimulatorische Signal für die Langzeitproliferation von B-Zellen aus. Es werden also auch bei dieser zweiten Antigenpräsentation im Rahmen der B-Zell-T-Zell-Kooperation eine immunologische Synapse ausgebildet und die Signaltypen 1 und 2 erzeugt.

MERKE

T-Zell-Hilfe: B-Zellen präsentieren T-Zell-Epitope auf MHC-II. Diese Antigenpräsentation führt zur T-Zell-B-Zell-Kooperation.

Periphere B-Zell-Toleranz Zu einer besonders effektiven Antikörperproduktion durch Plasmazellen kommt es also, wenn auf demselben Pathogen B-Zell- und T-Zell-Epitope durch das Immunsystem erkannt werden (Epitopkoppelung) und die T-Zell-B-Zell-Kooperation ermöglichen. Durch diesen Mechanismus wird die im Thymus kontrollierte zentrale

Selbsttoleranz der T-Zellen ebenso wie die periphere T-Zell-Toleranz durch Anergie auf das B-Zell-System ausgedehnt. B-Zellen werden während ihrer Reifung nicht so effektiv wie T-Zellen selektioniert. Wahrscheinlich gibt es sogar relativ viele potenziell autoreaktive B-Zellen. Ohne die Hilfe von T-Zellen führt das für sie spezifische Antigen jedoch nicht zu ihrer Aktivierung, sondern macht sie anerg. Es entsteht periphere B-Zell-Toleranz.

MERKE

Ohne T-Zell-Hilfe werden B-Zellen durch Antigenkontakt anerg, es entsteht periphere B-Zell-Toleranz. Ausnahme: T-Zell-unabhängige B-Zell-Aktivierung (s. u.)

7.2.5 Antikörpereffekte

Direkte Wirkungen

Indem die von Plasmazellen produzierten Antikörper an ihre spezifischen Antigene binden, entstehen Antigen-Antikörper-Komplexe. Dadurch können Antigene neutralisiert und ihre für den Organismus gefährlichen Eigenschaften abgeschwächt werden:

Inaktivierung/Neutralisation Bakterielle Toxine (z. B. Diphtherietoxin oder Tetanustoxin) werden als Antigene erkannt und können von Antikörpern inaktiviert bzw. neutralisiert werden. Auch Viren können durch Bindung von Antikörpern oft schon inaktiviert werden: Die an die Oberfläche des Virus angehefteten Antikörper verhindern das Eindringen in Körperzellen und damit die Virusvermehrung.

Immobilisierung Durch Anheftung von Antikörpern an die Geißeln von beweglichen Bakterien werden diese an der Fortbewegung gehindert und in ihrer Virulenz erheblich eingeschränkt. Außerdem können Antikörper **Adhäsine** blockieren, mit denen Mikroorganismen sich an Strukturen des Wirtsorganismus anheften.

Agglutination Erreger oder Fremdkörper können durch die Antikörperbindung miteinander verklumpt werden (Agglutination), wenn der Antikörper Antigenepitope auf mehreren Erregern binden kann. Diese Agglutinationsreaktion wird in der Regel von polymeren Antikörpern (z. B. IgM) ausgelöst, nicht jedoch von den monomeren Immunglobulinen (z. B. IgG), weil diese zu wenige Bindungsstellen besitzen. Daher werden monomere Antikörper oft als inkomplett bezeichnet und benötigen für eine Agglutination ein weiteres, als Brücke dienendes Makromolekül. Bei Laboruntersuchungen wird hierfür oft ein 2. Antikörper (der an den Fc-Teil des 1. Antikörpers bindet) verwendet (Coombs-Serum, ➤ Kap. 6.4.3, Blutgruppenbestimmung).

Aktivierung anderer Abwehrsysteme

Antikörper können einerseits körperfremde Epitope spezifisch und mit hoher Bindungsstärke erkennen, andererseits aktivieren sie mit ihrem nichtvariablen Fc-Teil andere Abwehrsysteme und lenken sie auf das Antigen. So werden die angeborenen Abwehrmechanismen doch noch mit spezifischen, an das Antigen adaptierten Rezeptoren ausgestattet, ohne dass dazu neue Zelltypen benötigt würden.

Opsonierung Die Anlagerung der Antikörper an Antigene (z. B. auf fremden Oberflächen) führt zur Opsonierung und stimuliert die phagozytische Aktivität von Makrophagen und Granulozyten, deren Fc-Rezeptoren die Fc-Teile der Antikörper binden.

Zytotoxizität Die Bindung von Antikörpern an Zelloberflächen erhöht die Zytotoxizität von NK-Zellen ganz erheblich.

Aktivierung des Komplementsystems Eine Carbohydratseitenkette in der H_2-Domäne des Fc-Teils ist für die Komplementaktivierung auf dem „klassischen Weg" durch Antigen-Antikörper-Komplexe wichtig (➤ Kap. 7.2.2).

7.2.6 Polyklonale Aktivierung von Lymphozyten

Von der Regel der Aktivierung antigenspezifischer T- und B-Zell-Klone durch einen zweistufigen Prozess der Antigenpräsentation gibt es 3 prominente Ausnahmen:

- die Transplantatabstoßung,
- T-Zell-unabhängige Antigene,
- Superantigene.

In allen 3 Fällen werden Lymphozyten polyklonal aktiviert. Dadurch sind die Abwehrreaktionen außergewöhnlich heftig.

Transplantatabstoßung

Transplantierte Gewebe mit körperfremden MHC werden vom Körper erkannt und abgestoßen. Durch dieses Phänomen wurde das MHC-System entdeckt und erhielt daher seine Bezeichnung (MHC: Main Histocompatibility Complex). Die Reifung im Thymus überleben nur T-Lymphozyten, die fremde Peptide auf körpereigenem MHC erkennen. Thymozyten, die körpereigenen MHC als fremd erkennen, werden apoptotisch.

MHC-dominierte Bindung Mit fremdem MHC dagegen können zirkulierende reife T-Lymphozyten unabhängig von den ggf. präsentierten spezifischen Antigenen reagieren (MHC-dominierte Bindung). Diese Reaktion ist nicht auf eine antigenspezifische Art von T-Zellen beschränkt und betrifft viele Klone von T-Lymphozyten. Es ist also eine polyklonale Reaktion. Etwa 1–10% aller T-Zellen können so gleichzeitig allogen stimuliert werden.

Unterschiedliche Peptidauswahl Die körperfremden Varianten der MHC-Moleküle besitzen eine andere Affinität für Peptide und präsentieren daher eine für sie typische Auswahl von Proteinbruchstücken. Die Transplantatabstoßung soll auch durch Immunreaktionen auf diesen neuen und unbekannten „Peptid-Mix" erzeugt werden.

MERKE
T-Zellen reagieren auf fremde MHC-Moleküle.

Andere Mechanismen Andere Mechanismen wie gegen das Endothel des Transplantats gerichtete Antikörper tragen zur Transplantatabstoßung bei.

Klinik Host-versus-Graft-Reaktion
Bei Transplantationen führt schon eine geringe Unterschiedlichkeit der Histokompatibilitätsantigene zwischen Spender und Empfänger zu einer heftigen, zellvermittelten Immunreaktion und zur Abstoßung des Transplantats (Host-versus-Graft-Reaktion). Daher sind die MHC-Moleküle für die Gewebeverträglichkeit von großer Bedeutung, und man versucht – z. B. durch Transplantationszentren – Spenderorgane an Empfänger mit möglichst ähnlichen MHC-Eigenschaften zu vermitteln. Wenn dies (u. a. wegen der eingeschränkten Haltbarkeit des Transplantats, z. B. Herz) nicht im gewünschten Umfang möglich ist, kann (bzw. muss) die Verträglichkeit des Transplantats durch lebenslange Gabe von Immunsuppressiva (z. B. Ciclosporin) erhöht werden.

T-Zell-unabhängige B-Zell-Aktivierung

Polyvalente Antigene Einige wenige Antigene können die Produktion von Antikörpern durch B-Zellen induzieren, ohne einer Kooperation durch T-Zellen zu bedürfen. Solche Antigene sind große, polymere Moleküle (oft Zuckermoleküle), die eng benachbart viele antigene Epitope aufweisen. Sie sind also polyvalent. Durch solche Antigene kann es zur Quervernetzung der B-Zell-Rezeptoren kommen. Es bedarf dann keiner weiteren Stimuli, um die Antikörperproduktion des B-Lymphozyten zu induzieren.

AB0-System Wenn B-Lymphozyten auf diese Weise direkt zur Produktion von Antikörpern stimuliert werden, bleibt der Antikörperswitch (das Umschalten von IgM auf IgG) in der Regel aus. Ein typisches Beispiel sind Blutgruppenantigene im AB0-System. Gegen die polyvalenten Kohlenhydratantigene „A“ und „B“ (➤ Kap. 6.4.2) werden vor allem IgM-Antikörper gebildet, die Erythrozyten agglutinieren können und nicht plazentagängig sind.

Endotoxine Ein Spezialfall der T-Zell-unabhängigen Aktivierung von B-Zellen ist die Aktivierung durch Lipopolysaccharide (LPS, auch Endotoxin genannt) aus der Wand gramnegativer Bakterien. Nicht nur professionelle Phagozyten, sondern auch B-Lymphozyten tragen auf ihrer Oberfläche einen LPS-Rezeptor (CD14), über den sie durch Kooperation mit TLR4, wie oben für Makrophagen beschrieben, ohne T-Zell-Hilfe aktiviert werden können. So kommt es zur polyklonalen, massiven Aktivierung von B-Lymphozyten, wenn Endotoxin in die Blutbahn vordringt (➤ Tab. 6.5).

Klinik Sepsis
In der Regel werden Mikroorganismen abgefangen, bevor sie in das Kreislaufsystem gelangen. Sind sie jedoch dorthin gelangt, können sie im ganzen Körper verteilt werden. Wird dabei z. B. Endotoxin freigesetzt, wird das gesamte Abwehrsystem massiv und nicht antigenspezifisch aktiviert. Die Folgen können lebensbedrohliches Fieber, Kreislaufschock, disseminierte intravasale Koagulation, hämorrhagische Nekrosen und multiples Organversagen sein. Dies bezeichnet man als Sepsis.

Superantigene

Stimulierung CD4-positiver T-Zellen Superantigene haben für T-Lymphozyten eine ähnliche Funktion wie LPS für B-Lymphozyten. Vorwiegend Produkte einiger Bakterien (Staphylokokken-Enterotoxine; Toxic-Shock-Syndrom-Toxin, TSST, aus Staphylococcus aureus; Toxine von Streptococcus pyogenes), möglicherweise auch einiger Retroviren können in Verbindung mit MHC-II viele verschiedene CD4-positive T-Zellen polyklonal stimulieren. Dies geschieht über parallele, direkte Bindung an konstante Teile der V-Kette des T-Zell-Rezeptors sowie an die äußere Oberfläche des MHC-II-Moleküls (nicht an die Antigenpräsentationsstelle). Daher ist die Aktivierung von der spezifischen Antigenerkennung durch den TCR unabhängig. Es werden also viel mehr CD4-positive T-Zellen (zwischen 2 und 20% aller Klone) stimuliert als im Fall der spezifischen Antigenpräsentation. Dadurch entstehen extrem viele Zytokine, die eine generelle Suppression der spezifischen Immunität und einen toxischen Schock auslösen können.

7.2.7 Immunologisches Gedächtnis

Primärantwort

Antikörperproduktion Bei Erstkontakt des Immunsystems mit einem Pathogen kommt es zur sog. Primärantwort (➤ Abb. 7.10). Frühestens nach ca. 3 Tagen beginnt die Produktion von Antikörpern. Diese gehören zunächst zur Klasse IgM, ihre Konzentration im Plasma erreicht einige Tage später ihr Maximum und fällt dann unterschiedlich schnell wieder ab. Etwas verzögert beginnt der Anstieg der IgG-Konzentration (Antikörperswitch) mit einem Maximum nach etwa 14 Tagen und einem entsprechend verzögerten Abfall.

Verzögerung der Primärantwort Die Verzögerung der Primärantwort ist eine Konsequenz der zufallsbasierten Erkennungsstrategien des Immunsystems: Wenn Erreger zum ersten Mal in den Körper eindringen, sind naive T- und B-Zellen, die zufällig in der Lymphopoese die passenden Rezeptorstrukturen ausgebildet haben und die Antigene der Eindringlinge erkennen können, sehr selten. Das prozessierte Antigen muss daher von antigenpräsentierenden Zellen in den sekundären lymphatischen Organen einer enormen Zahl naiver Lympho-

zyten präsentiert werden, bevor der richtige Rezeptor gefunden ist und Abwehrreaktionen eingeleitet werden können.

Infektionsverlauf Spezifische Antikörper gegen die eingedrungenen Antigene sind zuerst noch nicht vorhanden – so haben Viren Gelegenheit, Körperzellen zu infizieren, und Toxine bleiben unbehelligt. In dieser Phase begrenzen vor allem angeborene Mechanismen die Ausbreitung der Infektion. Trotzdem entwickeln sich die typischen Symptome der entsprechenden Erkrankung. Erst mit der erfolgreichen Antigenpräsentation werden Effektorzellen gebildet und die adaptiven Abwehrmechanismen aktiviert. Als Anzeichen dieser Reaktionen sind nach ca. 2–3 Tagen zunehmend Antikörper (insbesondere IgM) gegen die Antigene des Erregers im Blut nachweisbar (➤ Abb. 7.11). Jetzt beginnt der entscheidende Kampf mit den Erregern, der günstigenfalls nach einigen weiteren Tagen zur Elimination der Erreger aus dem Körper führt. Gleichzeitig ebben die Symptome ab.

Gedächtniszellen Die klonale Expansion antigenspezifischer Lymphozyten während der Primärantwort führt außer zur Bildung von Plasmazellen auch zur Bildung sehr langlebiger Lymphozyten (Gedächtniszellen, ➤ Abb. 7.11). Sie sind nicht naiv, aber auch nicht aktiviert, und sie überleben sehr lange. Es gibt sowohl B-Gedächtniszellen als auch T-Gedächtniszellen. So ist das Immunsystem auch nach der Gesundung nachhaltig verändert. Eine große Zahl von T- und B-Gedächtniszellen rezirkuliert durch die sekundären lymphatischen Organe, Antikörper gelangen mit dem Blut in alle Organe. Dieser Zustand erhöhter Abwehrbereitschaft kann über viele Jahre aufrechterhalten bleiben **(immunologisches Gedächtnis).**

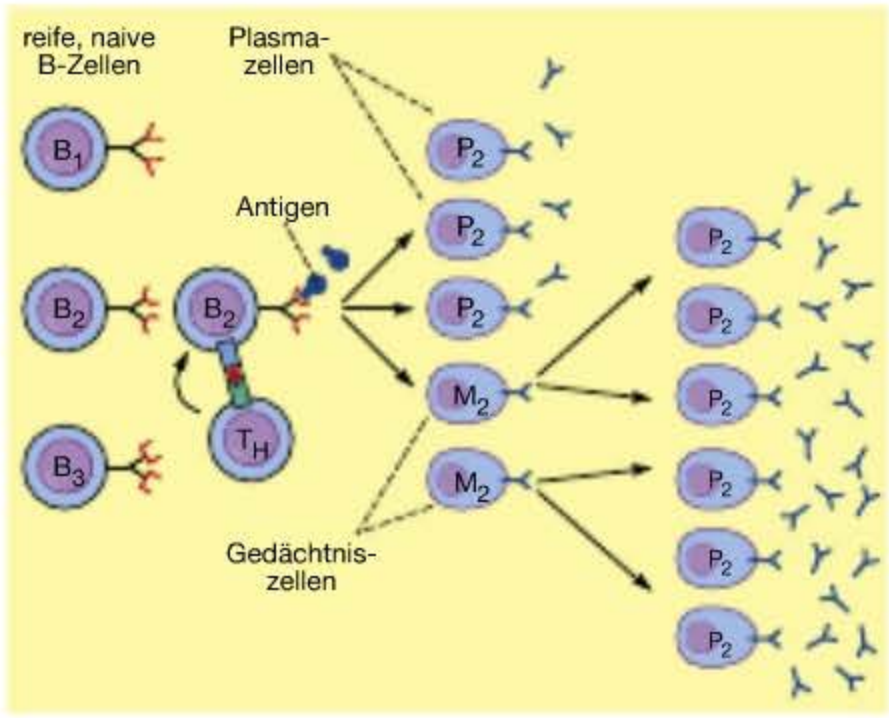


Abb. 7.11 B-Zell-Aktivierung mit Primär- und Sekundärantwort. Ein Pool spezifischer, aber noch naiver B-Lymphozyten (B_1, B_2, B_3, …) wird mit einem speziellen Antigen (rotes Dreieck) konfrontiert. In diesem Beispiel sind es die Rezeptoren der B_2-Zellen, die das Antigen erkennen. Die B_2-Zellen nehmen das Antigen auf, prozessieren es und präsentieren Proteinabschnitte des Pathogens als lineares Peptid bzw. T-Zell-Epitop auf MHC-II (s. a. ➤ Abb. 7.5, ➤ Abb. 7.9 und ➤ Abb. 7.10). T-Helferzellen (T_H) erkennen das Antigen und leisten daraufhin T-Zell-Hilfe. Die B_2-Zellen differenzieren dann zu Plasmazellen mit entsprechender Antikörperbildung (P_2) und zu Gedächtniszellen (M_2). Beim zweiten Kontakt reagieren die Gedächtniszellen schnell auf das Antigen, und die Abwehrreaktion ist erheblich stärker.

Speicherung des Antigens im Organismus

Das Überdauern des Antigens im Organismus ist ein zweites Schlüsselereignis zur Erzeugung des immunologischen Gedächtnisses. Durch eine erfolgreiche Immunantwort wird das Antigen zwar im Wesentlichen beseitigt, im sekundären lymphatischen Gewebe aber kann es für längere Zeit aufbewahrt werden. Diese Fähigkeit ist besonders von den follikulären dendritischen Zellen entwickelt worden. Antigen-Antikörper-Komplement-Komplexe werden von spezialisierten Zellen in Milz und Lymphknoten abgefangen und zu den follikulären dendritischen Zellen transportiert. Diese verpacken den Komplex und exprimieren ihn auf speziellen Auftreibungen ihrer dendritischen Fortsätze, den Iccosomen. Hier kann das Antigen aufbewahrt und zum Training der B-Lymphozyten (s. u. Affinitätsreifung) eingesetzt werden, auch wenn die ursächliche Infektionskrankheit schon lange überwunden ist.

Sekundärantwort

Antikörperproduktion Bei erneutem Kontakt mit demselben Erreger ist die Immunreaktion sehr viel schneller und intensiver. Gedächtniszellen vermehren sich und bilden erneut Klone von Plasmazellen. Diese produzieren und sezernieren mehr und höher affine Antikörper. Es findet ein stärkerer Wechsel der Antikörperklasse insbesondere zu IgG statt. Der Antikörperspiegel im Blut, die Affinität der Antikörper sowie die Zahl antigenspezifischer Lymphozyten steigen deutlich über das Niveau bei der Erstinfektion an.

Affinitätsreifung Neben der höheren Konzentration weisen die IgG bei der Sekundärantwort meist auch eine höhere Affinität für das Antigen auf: Trifft eine B-Zelle im Keimzentrumsfollikel eines Lymphknotens (➤ Abb. 7.12) auf ihr spezifisches Antigen, kann der produzierte Antikörper/BCR modifiziert werden. Durch **somatische Hypermutation** werden Punktmutationen in die antigenerkennende Region des Gens eingeführt, und die Aminosäuresequenz des Antikörpers ändert sich. In einigen B-Zellen wird so die Erkennung des Antigens verbessert. Diese werden selektiert, weil sie offenbar fester an follikuläre dendritische Zellen binden, und reifen bei Bedarf zu antikörperproduzierenden Plasmazellen, die nun Antikörper höherer Affinität produzieren. Im Rahmen einer Sekundärantwort stehen daher zahlreiche spezifische B-Lymphozyten mit hochaffinen BCR zur Verfügung, über die das Antigen schon

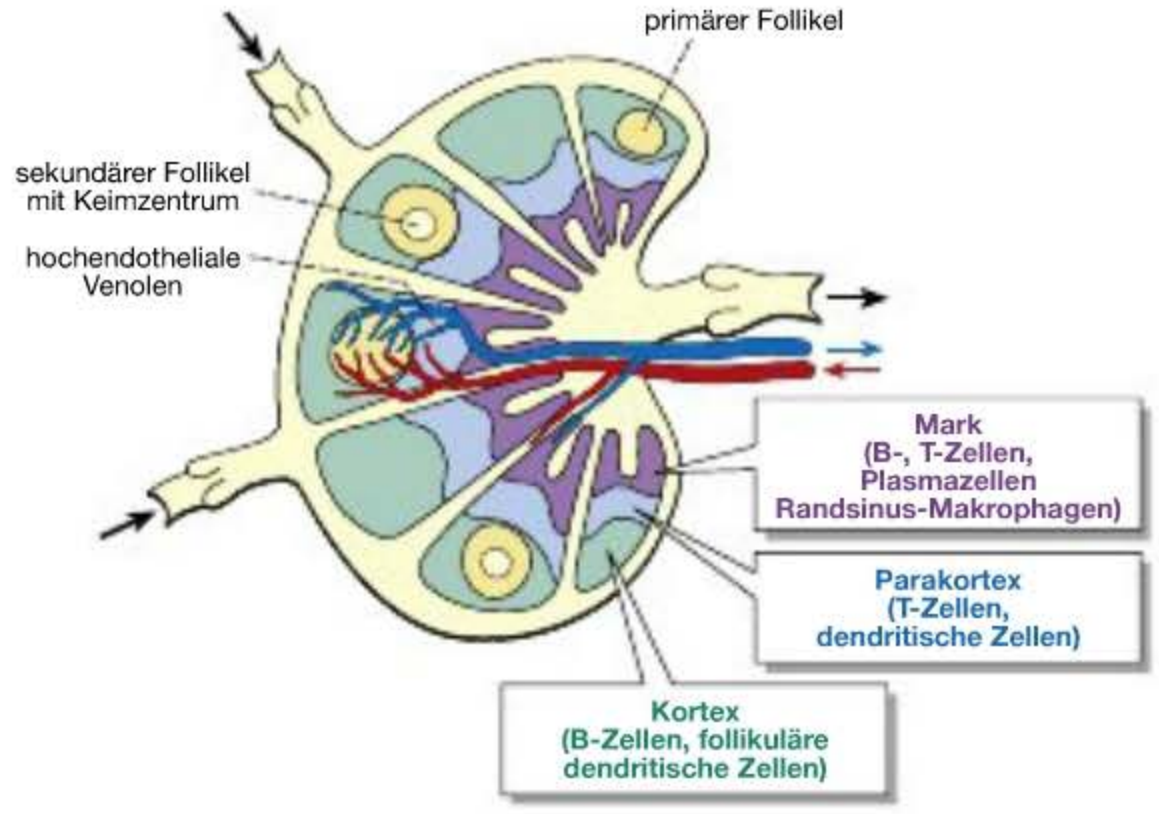


Abb. 7.12 Aufbau eines Lymphknotens. Verteilung der Abwehrzellen auf die Regionen des Lymphknotens. Naive Lymphozyten können die Blutbahn nur in hochendothelialen Venolen (HEV) verlassen und wandern daher in Lymphknoten ein. Antigenpräsentierende Zellen befinden sich in Mark und Parakortex. Die Proliferation von B-Zell-Klonen sowie die Affinitätsreifung durch somatische Hypermutation finden in Sekundärfollikeln (Keimzentrumsfollikeln) im Kortex von Lymphknoten statt.

bei niedrigerer Konzentration abgefangen und T-Gedächtniszellen auf MHC-II präsentiert werden kann.

T-Zell-B-Zell-Kooperation Im Unterschied zu naiven T-Lymphozyten können T-Gedächtniszellen von antigenpräsentierenden B-Lymphozyten direkt aktiviert werden. Dadurch wird bei einer sekundären Immunantwort die zeitraubende „erste Antigenpräsentation", die naive T-Zellen zu T-Effektorzellen differenziert, umgangen. Die sekundäre Immunantwort beginnt quasi sofort mit der T-Zell-B-Zell-Kooperation.

Infektionsverlauf Durch die unverzügliche und effektive Immunabwehr können die Erreger schnell eliminiert werden, und es kommt oft nicht zur Ausbildung typischer Symptome. Nach einer zweiten Infektion mit dem Erreger nehmen der Grad der Immunisierung und deren Dauerhaftigkeit noch einmal erheblich zu.

Klinik **Anti-Rhesus-Antikörper**

Bei einer sekundären Immunantwort binden die bereits vorhandenen Antikörper an Antigene und unterdrücken so die Aktivierung weiterer naiver Lymphozyten zu Effektorzellen. Dieser Effekt wird klinisch genutzt, um die Immunisierung einer rh-negativen Mutter durch ihr Rh-positives Kind bei dessen Geburt zu verhindern: Durch Injektion von Anti-Rhesus-Antikörpern innerhalb von 60 Stunden nach der Geburt wird die Aktivierung naiver Lymphozyten und damit die Immunisierung insgesamt unterdrückt.

7.3 Lymphatisches System

Zur Orientierung

Lymphozyten sind monospezifisch, d. h., sie können nur mit einer speziellen Antigenkonfiguration interagieren, und nur einer von 10^5–10^6 naiven Lymphozyten erkennt ein gegebenes Antigen. Daraus ergeben sich 2 Probleme: Erstens ist die Wahrscheinlichkeit, mit der ein Lymphozyt „sein" Antigen zufällig trifft, für eine wirksame Immunantwort viel zu niedrig, und zweitens muss ein naiver Lymphozyt, wenn er „sein" Antigen getroffen hat, proliferieren und differenzieren, wozu er ein hoch spezialisiertes Milieu benötigt. Beide Probleme werden durch das sekundäre lymphatische Gewebe gelöst.

Sekundäre lymphatische Organe gibt es im ganzen Organismus. Es lassen sich 2 Haupttypen unterscheiden. Der eine Typ wird durch kapsuläre Organe, die Lymphknoten und die Milz, repräsentiert. Der andere Typ ohne eine solche kapsuläre Abgrenzung findet sich in den Schleimhäuten und wird als „Mucosa Associated Lymphoid Tissue" (MALT) bzw. schleimhautassoziiertes Lymphgewebe bezeichnet. In diesen Organen wird der Kontakt zwischen Antigenen und Lymphozyten ermöglicht.

Weg der Lymphozyten

T-Lymphozyten Nach ihrer Reifung verlassen T-Lymphozyten den Thymus und gelangen als naive, einfach positive T-Lymphozyten ins Blut. Naive T-Lymphozyten können jedoch nicht in das Gewebe emigrieren, sondern das Blut nur im Bereich hochendothelialer Venolen der Lymphknoten (➤ Abb. 7.12) verlassen. Sie werden im Parakortex des Lymphknotens zurückgehalten, wenn sie dort auf das für ihren TCR spezifi-

sche Antigen treffen. Dazu muss ihnen dieses Antigen von dendritischen Zellen, Makrophagen oder auch B-Lymphozyten präsentiert werden. Findet ein T-Lymphozyt das für ihn spezifische Antigen nicht, verlässt er den Lymphknoten über das afferente Lymphgefäß. Über den Ductus thoracicus oder den Ductus lymphaticus dexter gelangt er wieder in den Blutkreislauf. Durch Wiederholung dieses Vorgangs sucht ein T-Lymphozyt nach und nach die Lymphknoten nach „seinem" Antigen ab.

B-Lymphozyten Auch naive B-Lymphozyten wandern im Bereich hochendothelialer Venolen aus dem Blut in Lymphknoten ein. Sie können durch „ihr" Antigen im Parakortex zurückgehalten werden und befinden sich dann automatisch in unmittelbarer Nähe der entsprechenden T-Helferzellen. Meist ist jedoch das für sie spezifische Antigen nicht vorhanden, und sie wandern in den Kortex der Lymphknoten. Dort suchen sie nach einem „freien Platz" an einer follikulären dendritischen Zelle in einem Lymphfollikel. Die follikulären dendritischen Zellen sind darauf spezialisiert, B-Lymphozyten dadurch „anzulocken", dass sie das Chemokin CXCL13 sezernieren. Sie tragen an ihrer Oberfläche Antigene in komplexer Form, in der sie durch den BCR gebunden werden können, und schaffen das Milieu, in dem B-Lymphozyten lange überleben können (follikuläre dendritische Zellen haben, außer ihrer Form, nichts mit den dendritischen Zellen gemeinsam, die den T-Lymphozyten prozessiertes Antigen präsentieren).

Weg der Antigene

Lymphkreislauf Ein Teil des in der Mikrozirkulation aus den Blutgefäßen austretenden Plasmafiltrats fließt durch das Interstitium in die Lymphkapillaren, die das Gewebe drainieren. Lymphkapillaren vereinigen sich zu größeren Lymphgefäßen, die als afferente Lymphgefäße in einen Lymphknoten einmünden, den sie als efferentes Lymphgefäß wieder verlassen. Nach Passage mehrerer Lymphknoten erreicht die Lymphe über den Ductus thoracicus oder den Ductus lymphaticus dexter wieder den Blutkreislauf. Auf diese Weise gibt es einen kontinuierlichen Flüssigkeitsstrom von den kleinsten Blutgefäßen durch das Gewebe in die Lymphknoten.

Lösliche Antigene Lösliche Antigene, die in das Gewebe eingedrungen sind, können mit diesem Flüssigkeitsstrom konvektiv in die Lymphknoten transportiert werden. Im Lymphknoten werden solche Pathogene durch Makrophagen, dendritische Zellen oder B-Lymphozyten zurückgehalten. Dadurch wird meist erfolgreich verhindert, dass Pathogene ins Blut gelangen und über den ganzen Organismus verteilt werden. Zugleich fungieren die genannten Zellen als antigenpräsentierende Zellen (APC) und aktivieren dadurch die lymphozytäre Immunantwort.

Unlösliche Antigene Unlösliche Antigene werden im Gewebe durch Makrophagen phagozytiert oder in der Haut von dendritischen Zellen, den Langerhans-Zellen, aufgenommen. Diese Zellen wandern sodann mit dem Antigen in einen regionalen Lymphknoten, wo sie es den T-Lymphozyten präsentieren.

MERKE

In den sekundären lymphatischen Organen kreuzen sich die Wege von Antigenen und Zellen der spezifischen Immunabwehr. Hier kommt es zur Antigenpräsentation, Aktivierung naiver Lymphozyten, T-Zell-B-Zell-Kooperation, klonalen Expansion und Affinitätsreifung.

Antigenpräsentation im Lymphknoten

Während jede Zelle Antigen auf MHC-I präsentieren kann, können die antigenpräsentierenden Zellen (APC), besonders dendritische Zellen, Antigen sowohl auf MHC-I wie auch auf MHC-II präsentieren und darüber hinaus kostimulatorische Signale an T-Lymphozyten senden.

Lymphknotenmark Im Mark der Lymphknoten sind rezirkulierende Makrophagen die vorherrschenden APC. Sie sind besonders effektiv in der Aktivierung von T-Helfer-Funktionen, sobald die Expression von MHC-II auf ihrer Oberfläche durch ein phagozytiertes Pathogen, insbesondere Bakterien, stimuliert worden ist.

Parakortex Im Parakortex der Lymphknoten, ihrer T-Zell-Region, sind interdigitierende dendritische Zellen die vorherrschenden APC. Sie exprimieren MHC-II konstitutiv und regen die Proliferation von T-Zellen unter allen APC am wirkungsvollsten an. Solche wanderungsfähigen dendritischen Zellen stammen aus dem Knochenmark, in der Haut kommen sie als Langerhans-Zellen vor, die nach Aufnahme von Antigen, insbesondere von Viren, als Schleierzellen über die afferenten Lymphgefäße in die Lymphknoten wandern.

MERKE

Im Mark der Lymphknoten finden sich besonders rezirkulierende Makrophagen, die T-Helfer-Funktionen aktivieren, im Parakortex dagegen dendritische Zellen, die die Proliferation von T-Zellen anregen. Im Kortex liegen die Keimzentren mit den follikulären dendritischen Zellen als Orte der B-Zell-Proliferation und Affinitätsreifung.

Werden spezifische, naive T-Zellen im Parakortex durch Antigenpräsentation identifiziert und eingefangen, so werden sie aktiviert und differenzieren zu T-Effektorzellen. Naive B-Lymphozyten, welche die hochendotheliale Venole verlassen, gelangen automatisch in den T-Zell-Bereich des Parakortex. In diesem Bereich werden die Chemokine CCL19 und CCL21 sezerniert, deren Rezeptor CCR7 auf B-Zellen nach Bindung des für sie spezifischen Antigens erhöht wird. Solche B-Zellen wandern daher in diesen Bereich hinein. Auf den inzwischen zu T-Helferzellen herangereiften T-Lymphozyten wird die Expression von CCR7 supprimiert, weshalb sie den T-Zell-Bereich verlassen können. So wird begünstigt, dass B-Zelle und T-Zelle derselben Antigenspezifität aufeinander zu wandern. An der Grenze zwischen T-Zell- und B-Zell-Zone bilden sie den **Primärfokus,** in dem eine heftige klonale Expansion erfolgt.

Kortex Einige der B-Zellen differenzieren zu Plasmazellen, wandern ins Knochenmark oder in die rote Milzpulpa und bilden dort Antikörper. Andere B- und T-Zellen wandern aus

dem Primärfokus in einen primären Lymphfollikel des Kortex ein und bilden dort ein **Keimzentrum,** wodurch ein Sekundärfollikel entsteht. Unter T-Zell-Hilfe proliferieren die B-Zellen weiterhin heftig, werden als **Zentroblasten** bezeichnet und bilden die dunkle Zone des Keimzentrums. Mehr und mehr der B-Zellen vermindern ihre Proliferationsgeschwindigkeit und bilden als **Zentrozyten** die helle Zone des Keimzentrums, in der sie mit follikulären dendritischen Zellen interagieren. Nach etwa 2 Wochen überwiegt im reifen Keimzentrum die helle Zone, in ihr finden die oben beschriebenen Hypermutationen und die dadurch erzielte Affinitätsreifung statt.

Schleimhautassoziierte Lymphgewebe

Insbesondere Schleimhautoberflächen sind die größten Kontaktflächen und Eintrittspforten des Körpers für Antigene. Sie verfügen über ein ausgedehntes Lymphgewebe (mukosaassoziiertes Lymphgewebe, MALT). Das MALT spielt eine Rolle für Aufbau und Erhalt der normalen Bakterienflora, für die Versorgung des Säuglings mit sezernierten Antikörpern der Mutter und ist offenbar in der Lage, systemische Immunreaktionen (z. B. gegen Nahrungsmittel) zu unterdrücken. Abhängig von der jeweiligen Lokalisation kann das MALT diffus verteilt sein oder nichtkapsuläre Ansammlungen bilden, wie die Peyer-Plaques im Dünndarm. Im darüber liegenden Darmepithel gibt es sog. M-Zellen („M" von „Mikrofalten"), die darauf spezialisiert sind, Antigene aus dem Darmlumen durch Endozytose aufzunehmen. Wahrscheinlich können sie die Antigene auch prozessieren und in der Peyer-Plaque präsentieren. Hierdurch wird die T-Zell-abhängige Aktivierung von IgA-produzierenden B-Zellen besonders gefördert. In Peyer-Plaques stimulierte Lymphozyten gelangen sodann über regionale Lymphknoten in den Blutstrom und rezirkulieren (Homing) aufgrund spezifischer Adhäsionsmoleküle hauptsächlich in die Lamina propria von Schleimhäuten. Lymphozyten, die in einer Schleimhaut aktiviert wurden, werden so auf andere Schleimhäute verteilt, wobei die ursprünglich befallene Schleimhautregion einen gewissen Vorzug genießt. Mit Körperoberflächen assoziierte Lymphgewebe erzeugen daher eine regionale Immunität. Von den nun zu Plasmazellen differenzierten B-Zellen sezernierte IgA-Dimere werden an spezielle Rezeptoren auf der abluminalen Seite der Schleimhautepithelien gebunden und durch Transzytose in das jeweilige Lumen sezerniert. Dabei bleibt ein Teil des Rezeptors als sekretorische Komponente an das IgA-Dimer gebunden und schützt dieses vor Proteolyse.

MERKE

In Schleimhäuten aktivierte Lymphozyten rezirkulieren in Schleimhäute und synthetisieren als Plasmazellen sekretorisches IgA.

7.4 Besondere Aspekte des Abwehrsystems

7.4.1 Vorteile des Netzwerks der Abwehrfunktionen

Wechselseitige Unterstützung Die unterschiedlichen Mechanismen (Komplement, Phagozyten, B-Zellen, T-Zellen, Antikörper), mit denen das Abwehrsystem „fremd" von „selbst" unterscheidet, können jeweils getäuscht oder durch entsprechende Gegenmaßnahmen von Erregern umgangen werden. Dass es trotzdem nicht häufiger zu Erkrankungen kommt, beruht auf der wechselseitigen Unterstützung der einzelnen Mechanismen im komplexen Abwehrnetzwerk, z. B.:

- Das Komplementsystem verstärkt die Abwehreffekte von Antikörpern. Diese wiederum führen zu einer Aktivierung des Komplementsystems.
- Makrophagen induzieren eine spezifische Immunantwort durch Präsentation von Antigenen. Zytokine und Antikörper aus den spezifischen Immunreaktionen aktivieren Makrophagen und verbessern deren Fähigkeit zur Antigenpräsentation.
- Natürliche Killerzellen können sehr viel effektiver infizierte Körperzellen eliminieren, wenn diese durch Antikörper markiert sind.

MERKE

Eine effektive Abwehr setzt die Aktivierung mehrerer Abwehrmechanismen und deren Kooperation voraus. Dadurch gewinnt die „Fremderkennung" erheblich an Trennschärfe.

Primäre Erkennungsmechanismen

Die Aktivierung kann über Makrophagen, über Komplement, direkt über B-Lymphozyten, mit NK-Zellen, durch Interferone, durch Gewebezellen und ihre Entzündungsmediatoren, durch direkte T-Zell-Stimulation oder über APC gestartet werden. Es stehen also viele primäre Erkennungsmechanismen zur Verfügung.

Kooperativität Die Kooperativität führt dazu, dass schwache Aktivierungen, wenn sie an mehreren Stellen gleichzeitig beginnen, eine effektive Immunabwehr auslösen können. Aber auch zur Vermeidung potenziell gefährlicher Immunreaktionen dient die Kooperativität des Abwehrnetzwerkes. Da meist mehrere Stufen und Mechanismen der Abwehr durchlaufen werden, können fehlgeleitete Reaktionen kontrolliert werden. So wird mangelnde Selbsttoleranz von B-Lymphozyten durch die sehr viel exaktere der T-Helferzellen „nachgebessert".

7.4.2 Falsche Abwehrreaktionen

Überschießende und fehlgeleitete Abwehrreaktionen

Überschießende Abwehr Zwar hat das Immunsystem zahlreiche Möglichkeiten, um zwischen körperfremd und körpereigen zu unterscheiden. Es scheint jedoch schwieriger zu sein, innerhalb des Körperfremden zwischen gefährlich und ungefährlich zu unterscheiden. Im Fall eines Fremdkörpers, der ungefährlich ist, wird die Krankheit durch die eigentlich überflüssige Immunantwort verursacht. So sind z. B. Pflanzenpollen völlig harmlos, können jedoch gefährliche Abwehrreaktionen bis zum anaphylaktischen Schock auslösen. Auch die Erreger der Hepatitis sind für die durch sie infizierten Leberzellen unschädlich. Das zum Teil schwere Krankheitsbild entsteht erst durch die Zerstörung infizierter Leberzellen durch das Immunsystem.

Terminologie von Überempfindlichkeitsreaktionen und Allergien Sprache lebt und Terminologien ändern sich. Das macht den Einstieg oft noch schwerer. So auch bei Überempfindlichkeitsreaktionen und Allergien. Beide Worte haben die gleiche Bedeutung und sind auch mit dieser gleichen Bedeutung „veränderte Reaktionslage des Immunsystems" in die medizinische Terminologie eingeführt worden. Der nirgends fixierte, aber heute übliche Sprachgebrauch benutzt diese beiden Worte jedoch oft nicht synonym:

- Das Wort „Überempfindlichkeitsreaktionen" hat sich als Oberbegriff eingebürgert. Von diesen Überempfindlichkeitsreaktionen gibt es die Typen 1 bis 4. Der Typ 1 ist eine Allergie vom Soforttyp, der Typ 4 ist eine Allergie vom verzögerten Typ. Dagegen sind die Typen 2 und 3 mehr oder weniger unterschiedliche Verlaufsformen von Autoimmunerkrankungen. Im echten Leben kommen Mischformen der verschiedenen Überempfindlichkeitsreaktionen vor.
- Das Wort „Allergie" bezieht sich heute – im Unterschied zu Autoimmunerkrankungen – oft auf körperfremde Ursachen einer Überempfindlichkeitsreaktion.

Autoimmunkrankheiten Autoimmunerkrankungen (Überempfindlichkeitsreaktionen Typ 2 und evtl. Typ 3) beruhen auf heftigen Immunreaktionen gegen körpereigene Strukturen. Diese Verletzung der Selbsttoleranz kann sowohl B-Zell- als auch T-Zell-vermittelt sein. Bekannte Autoimmunerkrankungen sind u. a.:

- Myasthenia gravis (autoreaktive T-Zellen und B-Zellen, Antikörper gegen den Acetylcholinrezeptor),
- akutes rheumatisches Fieber (Kreuzreaktion von Antikörpern mit Herzmuskelzellen),
- bestimmte Formen von Diabetes mellitus (Zerstörung von β-Inselzellen durch autoreaktive T-Zellen),
- rheumatoide Arthritis und
- multiple Sklerose (autoreaktive T-Zellen und aktivierte Makrophagen).

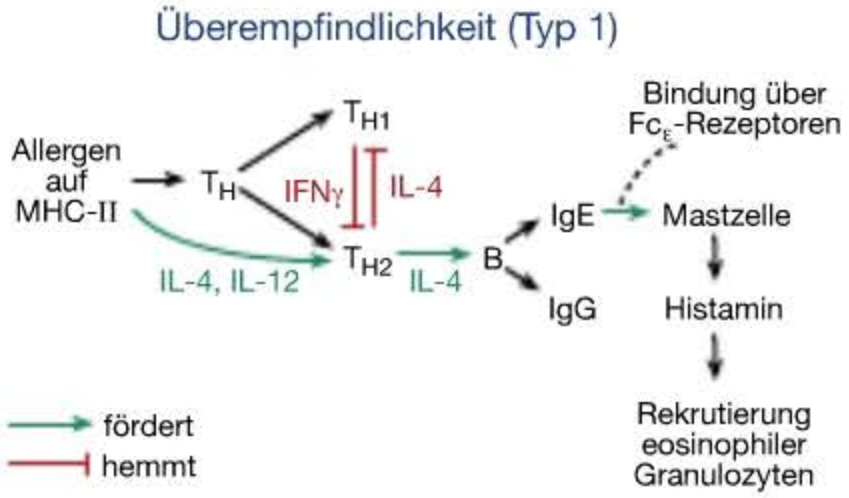
Allergien Allergien (Überempfindlichkeitsreaktionen Typ 1 und Typ 4) sind durch die schädlichen Auswirkungen zu heftiger oder unnötiger Immunreaktionen gekennzeichnet. Die auslösenden Antigene werden als Allergene bezeichnet. Ihre Entstehung wird (ähnlich wie bei Autoimmunerkrankungen) sowohl durch genetische Faktoren als auch durch Umweltfaktoren (z. B. Infektionen, Allergenbelastung, Luftverschmutzung) begünstigt.

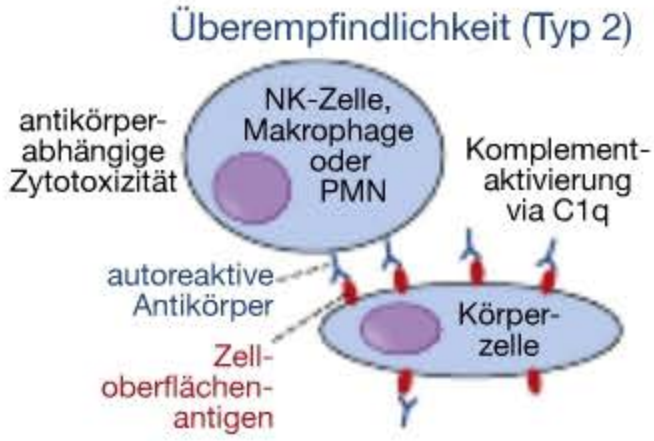
Klinik **Überempfindlichkeitsreaktionen (➤ Abb. 7.13)**

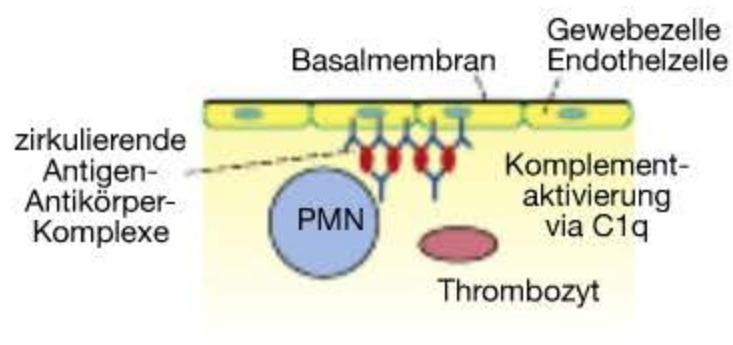
Typ 1 (Soforttyp) Bei Allergien vom Soforttyp kommt es nach Antigenkontakt zu einer IL-4-vermittelten Typ-2-Polarisation von T-Helferzellen. Diese produzieren weiteres IL-4, fördern damit die Typ-2- und hemmen die Typ-1-Polarisation. Allergien vom Soforttyp sind daher **TH2-gewichtet.** T_{H2}-Zell-vermittelt kommt es zur massiven Produktion von **IgE** durch die B-Zellen. Das IgE bindet über einen spezifischen Fc-Rezeptor an Mastzellen und bei erneutem Kontakt an das Antigen (Allergen). Die Mastzellen werden hierdurch aktiviert und setzen **Histamin,** aber auch TNF, Serotonin, Bradykinin, Leukotriene und andere Mediatoren frei. Nachfolgend kommt es insbesondere zur Ansammlung und Aktivierung von **eosinophilen Leukozyten,** die maßgeblich an den anhaltenden entzündlichen Reaktionen beteiligt sind. Die freigesetzten Mediatoren können, abhängig vom Ausmaß ihrer Freisetzung, zu schweren, örtlich begrenzten (z. B. Heuschnupfen, Asthma bronchiale) oder systemischen Funktionsstörungen führen (Anaphylaxie). Letzteres bedeutet, dass lokale Entzündungsmediatoren, insbesondere Histamin, ins Blut gelangen und u. a. einen massiven Blutdruckabfall auslösen (anaphylaktischer Schock), der ohne Behandlung tödlich enden kann. Beispiele solcher Erkrankungen sind allergisches Asthma oder Heuschnupfen. „Sinnvoll" sind die beschriebenen Abwehrreaktionen dagegen zur Abwehr von Parasiten.

Typ 2 Dies sind Autoimmunerkrankungen in strengem Sinne. Aus irgendeinem Grund wird die Selbsttoleranz durchbrochen, und es liegen Antikörper gegen genau definierte, körpereigene Strukturen vor (Autoantikörper). Sie richten sich gegen genau die Zellen, auf denen sich das für sie spezifische Antigen befindet. In der Folge wird auf dieser Zelloberfläche das Komplementsystem aktiviert und die antikörperabhängige Zytotoxizität durch NK-Zellen, Makrophagen und neutrophile Granulozyten führt zum Untergang der betroffenen Zellen. Beispiele solcher Erkrankungen sind Myasthenia gravis, autoimmunhämolytische Anämien, idiopathisch thrombozytopenische Purpura, rheumatoide Arthritis und das Goodpasture-Syndrom.

Typ 3 (Immunkomplexerkrankung) Charakteristisch für diesen Typ der Überempfindlichkeitsreaktion ist das Auftreten großer Mengen von Antigen-Antikörper-Komplexen im peripheren Blut. Die Transportkapazität der Erythrozyten für solche Komplexe, die sie sonst mithilfe ihres Komplementrezeptors CR1 binden, wird überschritten, und die Komplexe lagern sich an „Membranen" ab. Solche Komplexe bilden sich in entsprechend großer Menge als Komplikation von Autoimmunerkrankungen (wie Lupus erythematodes oder rheumatoide







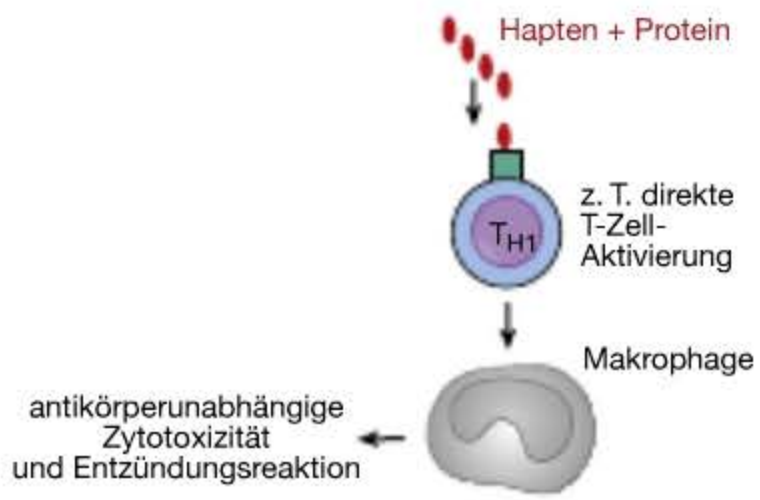


Abb. 7.13 Überempfindlichkeitsreaktionen. Erläuterungen im Text; PMN = polymorphkernige neutrophile Granulozyten.

Arthritis), bei chronischer Persistenz von Infektionen (Lepra, bakterielle Endokarditis) oder auch bei oft wiederholter Inhalation von Antigenen (wie bei Farmerlunge oder Taubenzüchterlunge). Am Ort ihrer Ablagerung aktivieren die entstandenen Immunkomplexe das Komplementsystem und neutrophile Granulozyten (PMN), in Blutgefäßen auch Thrombozyten. Oft betroffen sind Blutgefäße, Nieren und Haut. Weitere Beispiele sind Polyarteriitis, Polymyositis/Dermatomyositis oder kutane Vaskulitis.

Typ 4 (verzögerter Typ) Ein allein nicht immunogenes Allergen oder Hapten, also quasi ein B-Zell-Epitop, wird an ein (körpereigenes) Protein gekoppelt, erhält dadurch ein T-Zell-Epitop und kann jetzt eine Immunreaktion auslösen, für die T-Zell-B-Zell-Kooperation notwendig ist. Die entstehende Abwehrreaktion ist T_{H1}-gewichtet. Die Zytokine IFNγ und TNFα und die durch sie erhöhte antikörperunabhängige Zytotoxizität von Makrophagen stehen im Vordergrund dieser Überempfindlichkeitsreaktion. Beispiel ist die Kontaktdermatitis. Solche Reaktionen können jedoch auch bei Erregerpersistenz entstehen, wie bei Lepra, Tuberkulose, Leishmaniose u. a.

Fehlende Abwehrreaktion

In Ausnahmefällen bleiben spezifische Abwehrreaktionen gegen ein Fremdantigen aus (Immuntoleranz). Dies ist insbesondere in der Embryonalentwicklung bzw. der frühen postnatalen Phase der Fall, in der spezifische Abwehrmechanismen noch nicht entwickelt sind. Fremdantigene werden nicht als „fremd" erkannt und toleriert. Abwehrmechanismen können auch zu klinischen Zwecken abgeschwächt werden.

Klinik Abschwächung der Abwehrreaktionen

Immunsuppression Beim Erwachsenen kann Immuntoleranz durch Immunsuppression medikamentös induziert werden (z. B. nach Transplantationen).

Desensibilisierung Durch Desensibilisierung wird die Immunreaktion auf ein Antigen abgeschwächt. Dieses Verfahren wird zu therapeutischen Zwecken bei allergischen Reaktionen wie Heuschnupfen eingesetzt. Dabei wird das spezifische Allergen in langsam steigenden Konzentrationen verabreicht. Dies führt dazu, dass letztendlich weniger IgE gebildet wird, sodass die allergische Reaktion bei erneutem Antigenkontakt ausbleibt oder zumindest abgeschwächt wird.

7.4.3 Impfung

Bei der Schutzimpfung wird Immunität gegen ein Pathogen erzeugt:

Aktive Immunisierung Die Immunität kann aktiv durch den Organismus nach Gabe von Vakzinen (abgeschwächte,

abgetötete bzw. nicht vermehrungsfähige Krankheitserreger oder inaktivierte Toxine) ausgelöst werden. Die Immunantwort kommt relativ langsam in Gang, und die Immunität wird u. U. erst nach Wochen erreicht, hält dann aber lange an. Auch eine aktive Schutzimpfung mit lebenden, aber nicht pathogenen Keimen läuft nach dem Prinzip von Primär- und Sekundärantwort ab: Die Vorgänge bei einer Erstimpfung entsprechen der Primärantwort, und es wird eine noch relativ schwache Immunisierung erreicht – die Auffrischungsimpfung entspricht einer zweiten Infektion und löst eine Sekundärantwort mit starker, lang anhaltender Immunisierung aus.

Passive Immunisierung Bei der passiven Immunisierung werden Antikörper direkt verabreicht. Sie ermöglicht eine akute Vorbeugung oder Behandlung von Infektionen und Immunreaktionen, da die in die Blutbahn gelangenden Antikörper sofort wirksam sind und das Antigen neutralisieren.

7.4.4 Ausblick

Die Immunologie profitiert besonders stark durch die neuen methodischen Möglichkeiten und die raschen Fortschritte der biomedizinischen Forschung. Hierbei stehen 2 Ziele im Vordergrund:

- die Stärkung von erwünschten Immunreaktionen, z. B. gegen Infektionserreger, aber auch gegen entartete körpereigene Zellen, und
- die Unterdrückung unerwünschter Abwehrreaktionen, z. B. bei allergischen Reaktionen, Autoimmunerkrankungen oder bei Transplantatabstoßungen.

In der Vergangenheit hat die Medizin vorrangig die natürlichen Abläufe zur Steigerung der Immunantwort imitiert: Die aktive Immunisierung ist immer noch die Immuntherapie mit der breitesten Anwendung und hat enorme epidemiologische Bedeutung. Auch die Unterdrückung unerwünschter Immunreaktionen (z. B. durch Desensibilisierung) hat sich bisher überwiegend auf Erfahrungswissen und eher zufällige Entdeckungen gestützt. Dieser Ansatz stößt jedoch zunehmend an seine Grenzen, z. B. bei „neueren" Infektionskrankheiten (AIDS, SARS), aber auch schon bei „gewöhnlichen" Erkältungsviren. Die moderne Immunologie entwickelt ein erheblich verbessertes Verständnis der molekularen und zellulären Abläufe der Immunabwehr. Es besteht die berechtigte Hoffnung, dass sich aus diesem Verständnis verbesserte therapeutische Möglichkeiten mithilfe gezielter Manipulation des Immunsystems ergeben werden.

ZUSAMMENFASSUNG

Das Abwehrsystem des menschlichen Organismus erkennt und beseitigt potenziell gefährliche Organismen und Stoffe, die in den Körper eindringen, aber auch körpereigene Zellen, deren Integrität durch Überalterung, Beschädigung oder Verlust ihrer Differenzierung beeinträchtigt ist.

Äußere Abwehr

Eine Reihe physikalisch-chemischer Barrieren auf Haut und Schleimhäuten steht dem Eindringen von Mikroorganismen in den menschlichen Körper entgegen und wird insgesamt als äußere Abwehr bezeichnet.

Unspezifische Abwehr

Sind Mikroorganismen in den Körper eingedrungen, werden sie zunächst durch sog. unspezifische Abwehrmechanismen angegriffen. „Unspezifisch" werden diese Mechanismen genannt, weil sie ein sehr breites Spektrum der Fremderkennung haben.

Hauptträger der **zellulären unspezifischen Abwehr** sind das über den ganzen Körper verteilte Makrophagensystem und die durch eine Entzündungsreaktion massenhaft rekrutierbaren neutrophilen Granulozyten. Beide Zelltypen werden durch Chemotaxine zum Mikroorganismus gelockt und verschlingen ihn durch Phagozytose.

Hauptträger der **humoralen unspezifischen Abwehr** ist das Komplementsystem. Durch weit verbreitete Oberflächenstrukturen von Mikroorganismen kann das System aktiviert („klassischer Weg" und „Lektin-Weg") oder seine spontane Aktivierung dramatisch verstärkt werden („alternativer Weg"). Im Ablauf der Komplementkaskade werden durch Chemotaxine Phagozyten angelockt und die Mikroorganismen für diese Zellen wirkungsvoll markiert (Opsonierung). Der gemeinsame „lytische Weg" führt zur Bildung des Membranangriffskomplexes, der Zellen durch Bildung einer großen Pore in der Membran zerstört.

Durch Viren infizierte Körperzellen aktivieren das Immunsystem durch Produktion der Interferone α und β, die in geringsten Konzentrationen Zellen in einen antiviralen Zustand versetzen und die Zytotoxizität von Makrophagen und natürlichen Killerzellen erhöhen. Aktivierte Makrophagen und infizierte Körperzellen setzen zusätzlich viele verschiedene Mediatoren frei, die eine Entzündungsreaktion mit Schwellung, Schmerz, Erwärmung und eingeschränkter Funktion erzeugen. Systemisch verursachen Entzündungsmediatoren Fieber und die Produktion von Akute-Phase-Proteinen in der Leber.

Spezifische Abwehr

Bei der spezifischen Abwehr werden kleine Strukturen (Epitope) komplexer Fremdmoleküle (Antigene) durch spezifische Rezeptoren auf der Plasmamembran von Lymphozyten erkannt und lösen die Immunreaktionen aus. Im blutbildenden Knochenmark und im Thymus entstehen naive B- und T-Lymphozyten. Hierbei werden die Gene, die für den B-Zell-Rezeptor (BCR) und den entsprechenden löslichen Antikörper (Ak) bzw. für den T-Zell-Rezeptor (TCR) codieren, durch zufällige Umordnung modifiziert, sodass viele unterschiedliche Varianten entstehen. Während der Differenzierung werden Zellen eliminiert, deren Rezeptoren nicht funktionieren oder körpereigene Strukturen erkennen.

Extrazellulär lebende Mikroorganismen

werden durch spezialisierte Zellen (Makrophagen, dendritische Zellen und B-Lymphozyten, antigenpräsentierende Zellen, APC) aufgenommen und in sekundären lymphatischen Organen T-Zellen mit dem Oberflächenmolekül CD8 (T_8) auf MHC-II, intrazelluläre Mikroorganismen T-Zellen mit dem Oberflächenmolekül CD4 (T_4) auf MHC-I präsentiert. Erfolgreiche Präsentation führt zur klonalen Expansion sowie zur Differenzierung naiver T-Zellen zu T-Effektorzellen (T_4 werden zu T-Helferzellen [T_H], T_8 zu zytotoxischen T-Zellen [T_K]). Einige

T-Lymphozyten aus expandierenden Klonen werden zu langlebigen T-Gedächtniszellen.
T_K-Zellen „erkennen" und töten im Gewebe **infizierte Zielzellen,** die das Antigen (auf MHC-I) präsentieren (zweite Präsentation). T_H-Zellen stimulieren in den sekundären lymphatischen Organen B-Zellen, die das Antigenepitop präsentieren. Die B-Zellen beginnen zu proliferieren (klonale Expansion) und differenzieren zu Plasmazellen, die Antikörper vom Typ IgM sowie später IgG (und IgA) sezernieren. Einige B-Zellen werden langlebige B-Gedächtniszellen.
Antikörper können **Toxine aus Mikroorganismen** unschädlich machen, die Adhäsion von Mikroorganismen an Körperstrukturen kann verhindert werden, Mikroorganismen werden für Phagozyten opsoniert, und das Komplementsystem wird durch Antigen-Antikörper-Komplexe aktiviert (klassischer Weg).

Immunologisches Gedächtnis
Bei einer Erstinfektion benötigen Erkennung und Stimulation der Antikörperproduktion mehrere Tage **(Primärantwort).** Bei wiederholter Infektion mit demselben Erreger stehen für die entsprechenden Antigene zahlreiche spezifische Gedächtniszellen (immunologisches Gedächtnis) zur Verfügung. Die Antikörperkonzentration im Plasma steigt daher sehr schnell an, es überwiegen IgG hoher Affinität, und die erhöhte Antikörperkonzentration bleibt nach Krankheitsende länger erhalten **(Sekundärantwort).** Spezifische Krankheitssymptome treten typischerweise nicht auf. Das gleiche Prinzip wird bei aktiven Schutzimpfungen genutzt.

Fragen

1 Welche Rezeptoren werden auf der Oberfläche professioneller Phagozyten exprimiert?
Denken Sie bei der Beantwortung an die Interaktion von Phagozyten mit
- Bakterien,
- Komplementfaktoren,
- Antikörpern,
- Entzündungsmediatoren.

2 Wie kann das Komplementsystem reguliert werden?
Denken Sie bei der Beantwortung an:
- Antigen-Antikörper-Komplexe,
- die Faktoren H, I, D und Properdin,
- Akute-Phase-Proteine,
- Kontaktaktivierungssystem,
- C1-Inhibitor,
- Decay Accelerating Factor (DAF).

3 Welche unspezifischen Abwehrmechanismen gibt es gegen intrazelluläre Krankheitserreger?
Denken Sie bei der Beantwortung an:
- Interferone,
- NK-Zellen.

4 Wie verläuft eine typische Entzündungsreaktion?
Denken Sie bei der Beantwortung an:
- Makrophagen und Mastzellen,
- Entzündungsmediatoren,
- endotheliale und leukozytäre Adhäsionsmoleküle,
- Akute-Phase-Proteine.

5 Welche Zellen sind darauf spezialisiert, Antigen zu präsentieren?
Denken Sie bei der Beantwortung an:
- Endosomen und Proteasomen,
- MHC-II und MHC-I,
- Kostimulation,
- erste und zweite Antigenpräsentation,
- T-Zell-B-Zell-Kooperation,
- unterschiedliche Regionen in Lymphknoten.

6 Wie wird die Vielfalt antigenspezifischer Rezeptoren (TCR, BCR, Antikörper) erzeugt?
Denken Sie bei der Beantwortung an:
- Gen-Umordnung,
- terminale Desoxynukleotidyltransferase,
- somatische Hypermutation.

7 Wie wird Selbsttoleranz erzeugt?
Denken Sie bei der Beantwortung an:
- Entwicklung der Lymphozyten in den primären lymphatischen Organen,
- zentrale Selbsttoleranz,
- periphere Selbsttoleranz,
- MHC-Restriktion,
- T-Zell-B-Zell-Kooperation,
- Epitopkoppelung.

8 Wodurch ist das „immunologische Gedächtnis" charakterisiert?
Denken Sie bei der Beantwortung an:
- B-Gedächtniszellen,
- T-Gedächtniszellen,
- Affinitätsreifung,
- Klassenwechsel,
- follikuläre dendritische Zellen.

9 Welche Funktionen haben Antikörper?
Denken Sie bei der Beantwortung an die Interaktionen von Antikörpern mit:
- Antigenen,
- Komplementfaktoren,
- Phagozyten.

10 Welche Funktionen haben sekundäre lymphatische Organe?
Denken Sie bei der Beantwortung an:
- Lymphknoten,
- MALT,
- Homing,
- Eintrittswege von Antigenen,
- Antigenpräsentation.

089 IMPP-Fragen

This page intentionally left blank

KAPITEL

8 Herz-Kreislauf-Funktion

8.1	**Herz**	389
8.1.1	Herzerregung	390
8.1.2	Elektrokardiogramm (EKG)	397
8.1.3	Mechanik der Herzaktion	405
8.1.4	Koronardurchblutung und Energieumsatz	413
8.1.5	Diagnostik	414
8.2	**Kreislauf**	414
8.2.1	Gefäßmechanik	414
8.2.2	Allgemeine Hämodynamik	416
8.2.3	Hochdrucksystem	418
8.2.4	Mikrozirkulation	420
8.2.5	Niederdrucksystem	423
8.2.6	Kreislaufregulation	426
8.2.7	Anpassung des Kreislaufs an wechselnde Bedingungen	436
8.2.8	Lungenkreislauf	439
8.2.9	Messung von Kreislaufparametern	440
8.2.10	Pathophysiologische Aspekte des Herz-Kreislauf-Systems	442
8.2.11	Ausblick	445

Kasuistik

Herr J. K., ein 53-jähriger, leicht übergewichtiger Berufskraftfahrer, sucht den Augenarzt auf, weil sich sein Sehvermögen in letzter Zeit verschlechtert hat. Abgesehen davon ist Herr K. beschwerdefrei und fühlt sich uneingeschränkt leistungsfähig. Bei der Ophthalmoskopie fällt dem Arzt auf, dass die Blutgefäße vermehrt geschlängelt sind. Die Venen erscheinen an den Kreuzungsstellen mit den Arterien sanduhrartig verengt (Gunn'sches Zeichen) und die Arterien weisen breite, gelblichrote Reflexstreifen (Kupferdrahtarterien) auf. Eine Blutdruckmessung am linken Oberarm ergibt Werte von 180/110 mmHg. Herr K. berichtet, dass bei ihm schon vor Jahren eine arterielle Hypertonie festgestellt worden sei. Sein Hausarzt habe ihm Tabletten dagegen verschrieben, die er aber nur unregelmäßig einnehme, da er sich im Großen und Ganzen gesund fühle.

Ein halbes Jahr später erleidet Herr K. einen Schlaganfall. Während er sich im Krankenhaus langsam (und auch nur unvollständig) von den Folgen des Schlaganfalls erholt, liest er in einer Patientenbroschüre, dass die arterielle Hypertonie das Risiko, einen Schlaganfall zu erleiden, stark erhöht. Für Herrn K. kommt diese Einsicht zu spät. Die Lähmung seiner rechten Körperseite hat sich auch nach sechs Monaten nicht vollständig zurückgebildet. Die Restsymptome werden vermutlich dauerhaft bestehen bleiben.

Zur Orientierung

Das Herz-Kreislauf-System hat die zentrale Aufgabe, die verschiedenen Organe des Körpers bei wechselndem Bedarf zu ver- und entsorgen. Es deckt damit den elementaren Stoffwechselbedarf jeder einzelnen Zelle: Es versorgt sie mit Sauerstoff und Substraten des Stoffwechsels und führt Kohlendioxid, Stoffwechselendprodukte und Stoffwechselwärme ab. Darüber hinaus verteilt das Kreislaufsystem Hormone und Enzyme und ermöglicht dadurch die Feinregulierung der Zellfunktion.

090 Audio: Herz-Kreislauf-Funktion

8.1 Herz

Zur Orientierung

Grundlegende physiologische Vorgänge im Herzen sind die Erregungsbildung und -leitung (➤ Kap. 8.1.1), welche mit dem Elektrokardiogramm (EKG, ➤ Kap. 8.1.2) diagnostisch erfasst werden können, sowie die anschließende mechanische Kontraktion (➤ Kap. 8.1.3). Diese Vorgänge laufen nach einem strengen zeitlichen Muster ab und garantieren so die normale Funktion des Herzens. Die Koronardurchblutung sorgt normalerweise für eine ausreichende Bereitstellung von Sauerstoff für den Energiestoffwechsel (➤ Kap. 8.1.4). Für die Diagnostik der Herzfunktion stehen neben dem EKG weitere nichtinvasive (z. B. Echokardiographie) und invasive Methoden (Herzkatheter) zur Verfügung (➤ Kap. 8.1.5).

8.1.1 Herzerregung

B. Fleischmann, J. Hescheler, W. Kuschinsky

Elektrophysiologische Voraussetzungen

Aktionspotenzial des Arbeitsmyokards

Ionenkanäle Ionenkanäle sind in die Zellmembran eingefügte Proteine und spielen eine entscheidende Rolle bei der elektrischen Erregung von Zellen. Das gleichzeitige Öffnen vieler einzelner Kanäle resultiert in einem Ionenstrom (I). Die Ionenkanäle werden in spannungs- (z. B. K_v, ➤ Kap. 2.2.1) und ligandenaktivierte Kanäle (➤ Kap. 2.4.2) eingeteilt.

Ablauf Das Aktionspotenzial einer Herzmuskelzelle des Arbeitsmyokards (➤ Abb. 8.1) unterscheidet sich in Form und Dauer vom Aktionspotenzial der Nerven- und Skelettmuskelzelle (➤ Kap. 2.2.1):

- **Dauer:** Das Aktionspotenzial einer Herzmuskelzelle des Arbeitsmyokards dauert 200–400 ms. Bei atrialen Zellen des Arbeitsmyokards ist die Aktionspotenzialdauer etwas kürzer (ca. 200 ms), was mit einer verstärkten Expression von Kaliumkanälen zu erklären ist.
- **Phase 0:** Die initiale Depolarisation der Zellmembran **(Aufstrichphase)** wird wie am Nerv und Skelettmuskel durch das Öffnen von schnellen, spannungsaktivierten Na_v-Kanälen (I_{Na}) ausgelöst. Dies führt zu einer Umpolarisation der Zellmembran auf etwa +30 mV **(Overshoot).**
- **Phase 1:** Durch die schnelle Inaktivierung der Na_v-Kanäle und das kurzzeitige Öffnen von K_v-Kanälen (I_{to}) folgt eine **partielle Repolarisation.**
- **Phase 2:** Anschließend folgt die lange **Plateauphase,** die bei einem Membranpotenzial von ca. 0 mV beginnt und durch das Öffnen von L-Typ-Ca_v-Kanälen ($I_{Ca,L}$) bewirkt wird. Der transmembranäre Ca^{2+}-Einstrom ist für die elektromechanische Kopplung und somit die mechanische Kontraktion des Arbeitsmyokards erforderlich.
- **Phase 3:** Für die **Repolarisation** ist eine erhöhte Kaliumleitfähigkeit maßgeblich, die durch das Öffnen von schnellen (I_{Kr}) und langsamen (I_{Ks}) K_v-Kanälen vermittelt wird. Einwärts gleichrichtende K_{ir}-Kanäle (I_{K1}) sind für die endgültige Repolarisation des Membranpotenzials und die Aufrechterhaltung des Ruhemembranpotenzials verantwortlich.
- **Phase 4:** Das Ruhemembranpotenzial von ca. –85 mV wird in den Zellen des Kammermyokards aufrechterhalten. Bei der elektrischen Erregung von Zellen des Arbeitsmyokards kann das Schwellenpotenzial nur erreicht werden, wenn es während der initialen (elektrotonischen) Depolarisation zum Verschluss der Kanalpore von K_{ir}-Kanälen durch positiv geladene, intrazelluläre Moleküle (Spermine) kommt.

MERKE

Bei den Zellen der Arbeitsmuskulatur des Herzens ist das Ruhemembranpotenzial stabil, bei den Zellen des Erregungsbildungs- und Reizleitungssystems dagegen instabil (s. u.).

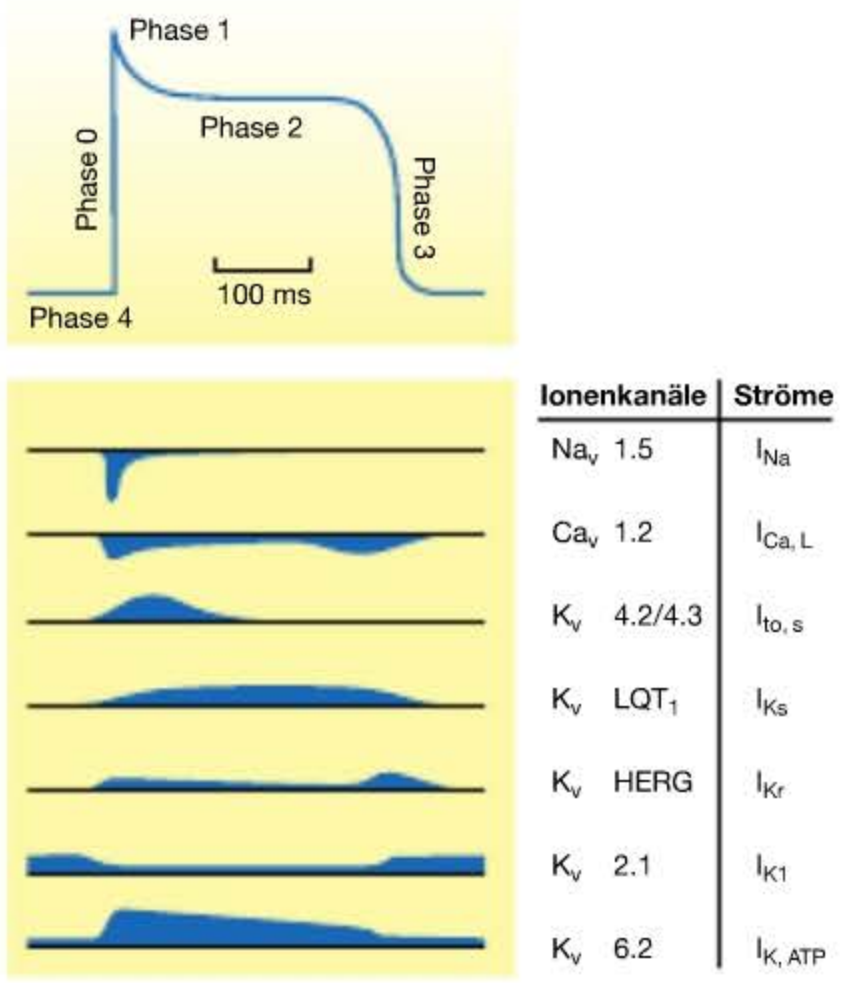


Abb. 8.1 Aktionspotenzial und Ionenströme im Arbeitsmyokard der Herzkammern. Während die Natrium- und Calciumströme im Arbeitsmyokard der Vorhöfe und der Kammern fast identisch sind, unterscheiden sich die verschiedenen, insbesondere zur Repolarisation beitragenden Kalium-Ionenströme zwischen Vorhöfen und Kammern, weshalb das Aktionspotenzial der Vorhöfe kürzer ist als das im oberen Bildteil gezeigte Aktionspotenzial der Ventrikel. Für die Zellen des Arbeitsmyokards ist die lange Plateauphase mit Ca^{2+}-Einstrom als Grundlage der Kontraktion spezifisch. Im unteren Teil der Abbildung sind die zeitliche Abfolge der ionalen Leitfähigkeiten während des Aktionspotenzials (links) und die Namen der involvierten Ionenkanäle (rechts) dargestellt; I_{Na} = Ionenstrom durch Na_v-Kanäle, $I_{Ca,L}$ = Ionenstrom durch L-Typ-Ca_v-Kanäle, $I_{to,s}$ = Ionenstrom durch K_v-Kanäle, I_{Ks} = Ionenstrom durch langsame K_v-Kanäle, I_{Kr} = Ionenstrom durch schnelle K_v-Kanäle, I_{K1} = Ionenstrom durch einwärts gleichrichtende K_{ir}-Kanäle, $I_{K,ATP}$ = Ionenstrom durch ATP-abhängige K-Kanäle [8.1].

Klinik Kanalveränderungen

Genetisch bedingte Mutationen in den spannungsabhängigen Natrium-, Calcium- und Kaliumkanälen (z. B. KCNQ1, HERG) können zu einer Verlängerung der Plateauphase und/oder Verzögerung der Repolarisation führen. Dies geht mit einer Verlängerung des QT-Intervalls (Long-QT-Syndrom) im EKG einher. Mitglieder betroffener Familien erleiden gehäuft einen plötzlichen Herztod durch Kammerflimmern.

Medikamentöse Beeinflussung

Antiarrhythmika sind Medikamente, die zur Behandlung von Herzrhythmusstörungen eingesetzt werden. Ein Teil der Antiarrhythmika wirkt dabei über die Blockade von Na_v- (z. B. das Lokalanästhetikum Lidocain), K_v- oder Ca_v-Kanälen.

Andere Antiarrhythmika verlängern die Aktionspotenzialdauer oder blockieren β-Rezeptoren. Wegen teilweise gefährlicher Nebenwirkungen werden Antiarrhythmika in den letzten Jahren nur zurückhaltend eingesetzt. Alternativ werden auto-

matische Defibrillatoren bei Patienten mit schweren Kammerarrhythmien implantiert.

Regulation Das Aktionspotenzial wird kürzer, wenn der in hoher Dichte vorhandene ATP-sensitive Kaliumkanal ($I_{K,ATP}$) im Arbeitsmyokard verstärkt aktiviert wird. Dies ist der Fall, wenn die ATP-Konzentration im Zytosol abnimmt, z. B. im Rahmen von metabolischen Störungen (z. B. Ischämie des Herzmuskels). Das kürzere Aktionspotenzial erniedrigt den zellulären ATP-Verbrauch und die Pumparbeit des Herzens.

Auslösung Die elektrische Erregung geht vom Erregungsbildungs- und -leitungssystem aus (da das Ruhemembranpotenzial der Zellen des Arbeitsmyokards stabil ist). Ein Aktionspotenzial einer Zelle des Arbeitsmyokards wird durch die Depolarisation benachbarter Zellen und dem damit verbundenen Einstrom von positiven Ionen (K^+, Na^+) über die Gap Junctions ausgelöst.

Refraktärphasen Nach Ablauf eines Aktionspotenzials ist die Herzmuskelzelle nicht sofort wieder erregbar: Sie ist, wie auch andere erregbare Zellen, refraktär. Dies schützt den Herzmuskel vor einer Dauerkontraktion und vor kreisenden Erregungen, zumindest unter physiologischen Bedingungen. Der Herzmuskel ist daher im Gegensatz zum Skelettmuskel nicht tetanisierbar. Zwei Arten der Refraktärität sind zu unterscheiden:

- Während des größten Teils des Aktionspotenzials ist der Herzmuskel überhaupt nicht erregbar, also **absolut refraktär.** Hierbei sind die Natriumkanäle größtenteils inaktiviert, sodass kein Na^+ einströmen kann. Dies gilt, solange das Membranpotenzial positiver ist als –40 mV.
- Erst wenn das Membranpotenzial wieder negativer wird, also ab Mitte der Repolarisationsphase, beginnt für kurze Zeit (weniger als 100 ms), die **relative Refraktärphase.** Während dieser ist nur noch ein Teil der Natriumkanäle inaktiviert, sodass größere Reizstärken als normal für die Erregung erforderlich sind. Das hieraus resultierende Aktionspotenzial besitzt eine kleinere Amplitude und kürzere Dauer als bei einer normalen Antwort. Nach Ablauf dieses abnormen kleinen Aktionspotenzials ist wieder eine normale Erregung mit einem normalen Aktionspotenzial möglich.

Klinik QT-Intervall

Neben den genetisch bedingten Kanalveränderungen (s. o.) können auch Medikamente (z. B. Antiarrhythmika, Antibiotika und Neuroleptika) und Störungen der extrazellulären Ionenkonzentration (z. B. Hypokalzämie) das QT-Intervall verlängern und Arrhythmien hervorrufen. Ein langes QT-Intervall führt dazu, dass die Zellen des Arbeitsmyokards elektrisch nicht mehr synchronisiert sind und es somit leicht zur Ausbildung von kreisenden Erregungen kommen kann (unterschiedliche Refraktäritäten).

Kammerflimmern

Ektope, also irreguläre Reize in der relativen Refraktärphase (vulnerable Phase) können in den Herzkammern unkoordinierte, diffuse elektrische Erregungen in kleinen Arealen auslösen (Kammerflimmern). Der Verlust der synchronisierten Erregung geht mit einem Verlust der Pumpfunktion des Herzens einher.

Vorhofflimmern

Auch in den Vorhöfen kann es zu Arrhythmien (Vorhofflimmern) kommen. Dabei ist die Frequenz dieser Arrhythmien häufig höher als ventrikuläre, tachykarde Rhythmusstörungen der Herzkammer, da die Vorhofzellen des Arbeitsmyokards eine kürzere Aktionspotenzialdauer und deswegen auch kürzere Refraktärzeiten aufweisen.

Einfluss von Ionenkonzentrationen Veränderungen der extrazellulären Ionenkonzentrationen können die regelmäßige Herztätigkeit beeinflussen. Am häufigsten kommt es zu Störungen der extrazellulären K^+-Konzentration:

- Ist sie erhöht (> 5,5 mmol/l), kommt es – bedingt durch die Änderung des K^+-Gleichgewichtspotenzials – zu einer Depolarisation der Zellmembran. Die kardiale Erregbarkeit steigt (Extrasystolen, Arrhythmien).
- Ist sie erniedrigt (< 3,5 mmol/l), sind ebenfalls Unregelmäßigkeiten der Herztätigkeit möglich. Ursache ist eine Hyperpolarisation (verminderte Erregbarkeit). Bei ausgeprägter Hypokaliämie schließen sich Kaliumkanäle und es kommt zur Depolarisation der Zellmembran (s. o.).

Klinik Kardioplege Lösungen

Für die Kardioplegie („Herzlähmung" während Eingriffen unter Einsatz der Herz-Lungenmaschine) und für die Herztransplantation wird das Herz mithilfe einer gekühlten „kardioplegen" Lösung – hohes K^+ (9 mmol/l), niedriges Na^+, kein Ca^{2+} – ruhig gestellt. Die Zellen des Herzmuskels sind nicht mehr erregbar, das Herz verbraucht wenig ATP und kann funktionstüchtig erhalten werden.

Elektromechanische Kopplung

Die elektrische Erregung der Myokardfasern führt – calciumvermittelt – zur Kontraktion des Arbeitsmyokards (➤ Abb. 8.2). Dieser Vorgang der elektromechanischen Kopplung läuft ähnlich dem am Skelettmuskel ab. Es gibt jedoch wichtige Unterschiede, die auf der unterschiedlichen Expression molekularer Bausteine beruhen.

Aktionspotenzial und Wirkung Wie beim Skelettmuskel läuft das Aktionspotenzial über die äußere Membran bis hinein in die T-Tubuli (tranversales tubuläres System). In diesen liegt eine besonders hohe Dichte von L-Typ-Ca_v-Kanälen vor, die durch die Depolarisation der Zellmembran geöffnet werden. Das einströmende Ca^{2+} bindet an den Ryanodinrezeptor Typ 2 auf den nahe gelegenen L-Tubuli (longitudinales tubuläres System) und „triggert" die Freisetzung von Ca^{2+} aus dem sarkoplasmatischen Retikulum. Diese Ca^{2+}-induzierte Ca^{2+}-Freisetzung ist der erforderliche Verstärkungsmechanismus, damit das nichtgebundene, freie Ca^{2+} eine mikromolare Konzentration im Zytosol erreicht. Für das menschliche Herz wird angenommen, dass 1 Molekül Ca^{2+}, das transmembranär ein-

matische Defibrillatoren bei Patienten mit schweren Kammerarrhythmien implantiert.

Regulation Das Aktionspotenzial wird kürzer, wenn der in hoher Dichte vorhandene ATP-sensitive Kaliumkanal ($I_{K,ATP}$) im Arbeitsmyokard verstärkt aktiviert wird. Dies ist der Fall, wenn die ATP-Konzentration im Zytosol abnimmt, z. B. im Rahmen von metabolischen Störungen (z. B. Ischämie des Herzmuskels). Das kürzere Aktionspotenzial erniedrigt den zellulären ATP-Verbrauch und die Pumparbeit des Herzens.

Auslösung Die elektrische Erregung geht vom Erregungsbildungs- und -leitungssystem aus (da das Ruhemembranpotenzial der Zellen des Arbeitsmyokards stabil ist). Ein Aktionspotenzial einer Zelle des Arbeitsmyokards wird durch die Depolarisation benachbarter Zellen und dem damit verbundenen Einstrom von positiven Ionen (K^+, Na^+) über die Gap Junctions ausgelöst.

Refraktärphasen Nach Ablauf eines Aktionspotenzials ist die Herzmuskelzelle nicht sofort wieder erregbar: Sie ist, wie auch andere erregbare Zellen, refraktär. Dies schützt den Herzmuskel vor einer Dauerkontraktion und vor kreisenden Erregungen, zumindest unter physiologischen Bedingungen. Der Herzmuskel ist daher im Gegensatz zum Skelettmuskel nicht tetanisierbar. Zwei Arten der Refraktärität sind zu unterscheiden:

- Während des größten Teils des Aktionspotenzials ist der Herzmuskel überhaupt nicht erregbar, also **absolut refraktär.** Hierbei sind die Natriumkanäle größtenteils inaktiviert, sodass kein Na^+ einströmen kann. Dies gilt, solange das Membranpotenzial positiver ist als –40 mV.
- Erst wenn das Membranpotenzial wieder negativer wird, also ab Mitte der Repolarisationsphase, beginnt für kurze Zeit (weniger als 100 ms), die **relative Refraktärphase.** Während dieser ist nur noch ein Teil der Natriumkanäle inaktiviert, sodass größere Reizstärken als normal für die Erregung erforderlich sind. Das hieraus resultierende Aktionspotenzial besitzt eine kleinere Amplitude und kürzere Dauer als bei einer normalen Antwort. Nach Ablauf dieses abnormen kleinen Aktionspotenzials ist wieder eine normale Erregung mit einem normalen Aktionspotenzial möglich.

Klinik QT-Intervall

Neben den genetisch bedingten Kanalveränderungen (s. o.) können auch Medikamente (z. B. Antiarrhythmika, Antibiotika und Neuroleptika) und Störungen der extrazellulären Ionenkonzentration (z. B. Hypokalzämie) das QT-Intervall verlängern und Arrhythmien hervorrufen. Ein langes QT-Intervall führt dazu, dass die Zellen des Arbeitsmyokards elektrisch nicht mehr synchronisiert sind und es somit leicht zur Ausbildung von kreisenden Erregungen kommen kann (unterschiedliche Refraktäritäten).

Kammerflimmern

Ektope, also irreguläre Reize in der relativen Refraktärphase (vulnerable Phase) können in den Herzkammern unkoordinierte, diffuse elektrische Erregungen in kleinen Arealen auslösen (Kammerflimmern). Der Verlust der synchronisierten Erregung geht mit einem Verlust der Pumpfunktion des Herzens einher.

Vorhofflimmern

Auch in den Vorhöfen kann es zu Arrhythmien (Vorhofflimmern) kommen. Dabei ist die Frequenz dieser Arrhythmien häufig höher als ventrikuläre, tachykarde Rhythmusstörungen der Herzkammer, da die Vorhofzellen des Arbeitsmyokards eine kürzere Aktionspotenzialdauer und deswegen auch kürzere Refraktärzeiten aufweisen.

Einfluss von Ionenkonzentrationen Veränderungen der extrazellulären Ionenkonzentrationen können die regelmäßige Herztätigkeit beeinflussen. Am häufigsten kommt es zu Störungen der extrazellulären K^+-Konzentration:

- Ist sie erhöht (> 5,5 mmol/l), kommt es – bedingt durch die Änderung des K^+-Gleichgewichtspotenzials – zu einer Depolarisation der Zellmembran. Die kardiale Erregbarkeit steigt (Extrasystolen, Arrhythmien).
- Ist sie erniedrigt (< 3,5 mmol/l), sind ebenfalls Unregelmäßigkeiten der Herztätigkeit möglich. Ursache ist eine Hyperpolarisation (verminderte Erregbarkeit). Bei ausgeprägter Hypokaliämie schließen sich Kaliumkanäle und es kommt zur Depolarisation der Zellmembran (s. o.).

Klinik Kardioplege Lösungen

Für die Kardioplegie („Herzlähmung" während Eingriffen unter Einsatz der Herz-Lungenmaschine) und für die Herztransplantation wird das Herz mithilfe einer gekühlten „kardioplegen" Lösung – hohes K^+ (9 mmol/l), niedriges Na^+, kein Ca^{2+} – ruhig gestellt. Die Zellen des Herzmuskels sind nicht mehr erregbar, das Herz verbraucht wenig ATP und kann funktionstüchtig erhalten werden.

Elektromechanische Kopplung

Die elektrische Erregung der Myokardfasern führt – calciumvermittelt – zur Kontraktion des Arbeitsmyokards (➤ Abb. 8.2). Dieser Vorgang der elektromechanischen Kopplung läuft ähnlich dem am Skelettmuskel ab. Es gibt jedoch wichtige Unterschiede, die auf der unterschiedlichen Expression molekularer Bausteine beruhen.

Aktionspotenzial und Wirkung Wie beim Skelettmuskel läuft das Aktionspotenzial über die äußere Membran bis hinein in die T-Tubuli (tranversales tubuläres System). In diesen liegt eine besonders hohe Dichte von L-Typ-Ca_v-Kanälen vor, die durch die Depolarisation der Zellmembran geöffnet werden. Das einströmende Ca^{2+} bindet an den Ryanodinrezeptor Typ 2 auf den nahe gelegenen L-Tubuli (longitudinales tubuläres System) und „triggert" die Freisetzung von Ca^{2+} aus dem sarkoplasmatischen Retikulum. Diese Ca^{2+}-induzierte Ca^{2+}-Freisetzung ist der erforderliche Verstärkungsmechanismus, damit das nichtgebundene, freie Ca^{2+} eine mikromolare Konzentration im Zytosol erreicht. Für das menschliche Herz wird angenommen, dass 1 Molekül Ca^{2+}, das transmembranär ein-

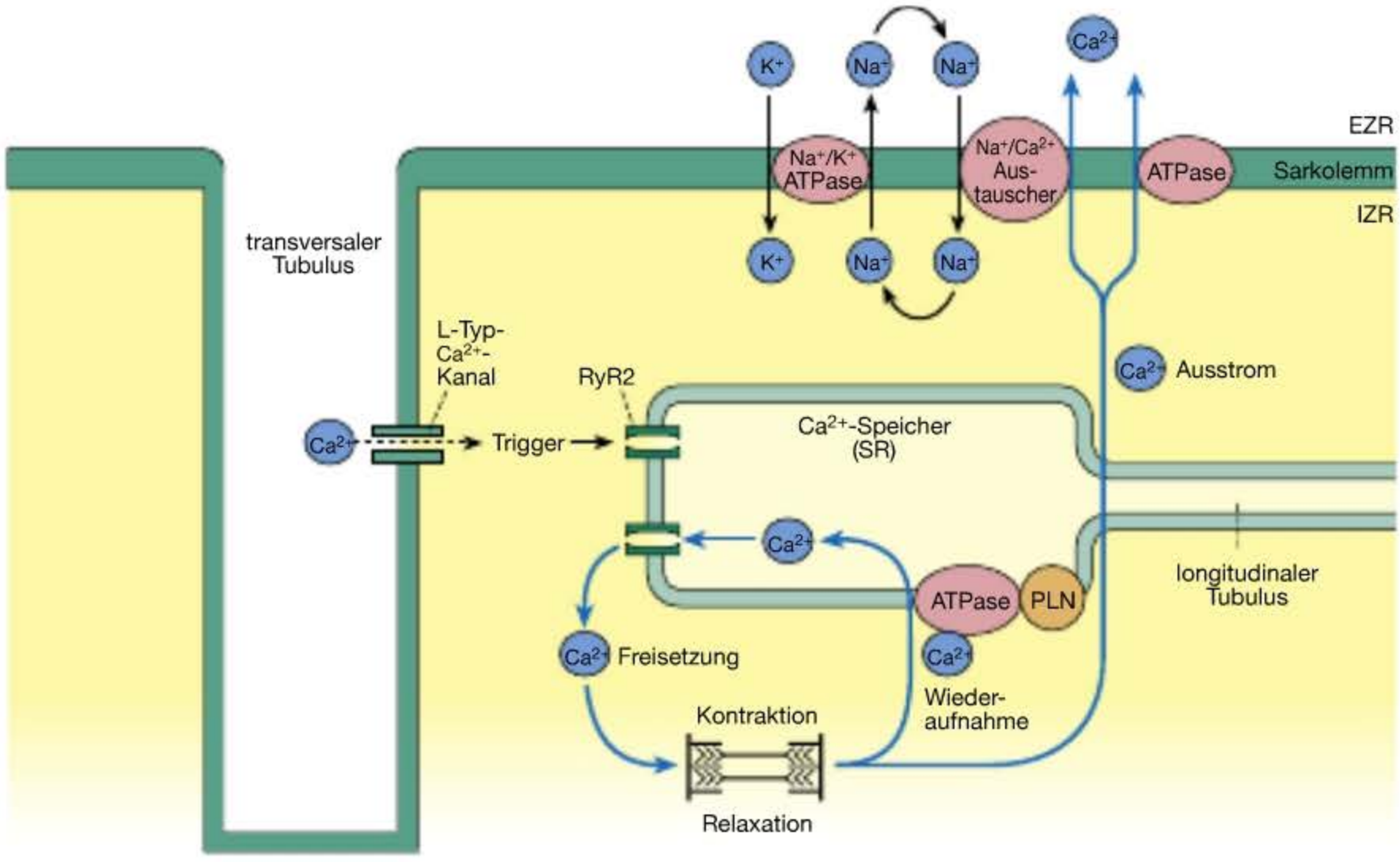


Abb. 8.3 Elektromechanische Kopplung und „Ca^{2+}-Clearance" in Herzmuskelzellen. Zu Beginn der Plateauphase des myokardialen Aktionspotenzials strömt Ca^{2+} über die geöffneten L-Typ-Ca_v-Kanäle in das Zellinnere und setzt durch Bindung an den Ryanodinrezeptor Typ 2 (RyR2) Ca^{2+} aus dem sarkoplasmatischen Retikulum frei (Ca^{2+}-induzierte Ca^{2+}-Freisetzung). Während der Diastole wird das erhöhte zytosolische Ca^{2+} über ATP-getriebene Calciumpumpen, die in der Zellmembran und im sarkoplasmatischen Retikulum lokalisiert sind und durch Phospholamban (PLN) gehemmt werden können, wieder erniedrigt [8.2].

geleitet werden, da die Vorhöfe von den Herzkammern durch das Herzgerüst (Anulus fibrosus) elektrisch isoliert sind.

Autorhythmie, diastolische Depolarisation Die Fasern des Erregungsbildungs- und des Erregungsleitungssystems können von sich aus, ohne äußere depolarisierende Reize, spontan Aktionspotenziale generieren. Diese Fähigkeit wird als **Autorhythmie** bezeichnet. Sie beruht darauf, dass die K^+-Leitfähigkeit der Zellmembran im Anschluss an die Repolarisationsphase wieder abnimmt (diastolische Depolarisation; ➤ Abb. 8.2), während die Leitfähigkeiten für Na^+ und Ca^{2+} zunehmen. Hierdurch wird das Schwellenpotenzial spontan erreicht und ein erneutes Aktionspotenzial ausgelöst. Weitere Unterschiede zu den Aktionspotenzialen im Arbeitsmyokard sind die relativ langsame Aufstrichgeschwindigkeit, der geringe Overshoot und die kurze Aktionspotenzialdauer von ca. 150 ms.

MERKE

Im Vergleich zum Arbeitsmyokard fehlt dem Erregungsbildungs- und -leitungssystem ein stabiles Ruhemembranpotenzial, da I_{K1} nicht exprimiert ist, der Aufstrich ist relativ langsam (da er auf dem Öffnen von L-Typ-Ca_v-Kanälen beruht), der Overshoot ist gering und die Aktionspotenzialdauer kurz.

Die **diastolische Depolarisation** erfolgt durch das Öffnen von Ionenkanälen, wobei mehrere unterschiedliche Kanäle hierbei eine Rolle spielen (➤ Abb. 8.4). Der wichtigste ist ein nicht selektiver „funny" (f) Kationenkanal (I_f; Schrittmacherkanal, „hyperpolarization-activated and cyclic nucleotide-gated channel", HCN2,4), der bei negativen Potenzialen aktiviert wird. Na^+ strömt in das Zellinnere ein und bewirkt eine Depolarisation der Zellmembran. Während I_f für die frühe Phase der diastolischen Depolarisation verantwortlich ist, öffnen sich in der späten Phase der diastolischen Depolarisation T-Typ-($Ca_v3.1$–3.3) und L-Typ-Ca_v-Kanäle.

I_f wird durch die Neurotransmitter des vegetativen Nervensystems moduliert und ist für die Veränderungen der Herzfrequenz mitverantwortlich (s. u.).

Schrittmacher Die Geschwindigkeit der diastolischen Depolarisation nimmt vom Sinusknoten über den AV-Knoten und das His-Bündel bis zu den Tawara-Schenkeln immer weiter ab. In der Phase der Depolarisation einlaufende, vorzeitig gebildete pathologische Aktionspotenziale können nicht zur Erregung führen (Refraktärität).

Unter Ruhebedingungen im Organismus findet sich im Sinusknoten eine spontane Entladungsfrequenz von 60–80/min, im AV-Knoten von 40–50/min und im Erregungsbildungssystem im Ventrikelbereich von 25–40/min. Der Sinusknoten ist somit der physiologische Schrittmacher oder das **primäre Erregungsbildungszentrum,** da es die höchste Eigenfrequenz aufweist (➤ Abb. 8.5). Durch seine Aktionspotenziale werden

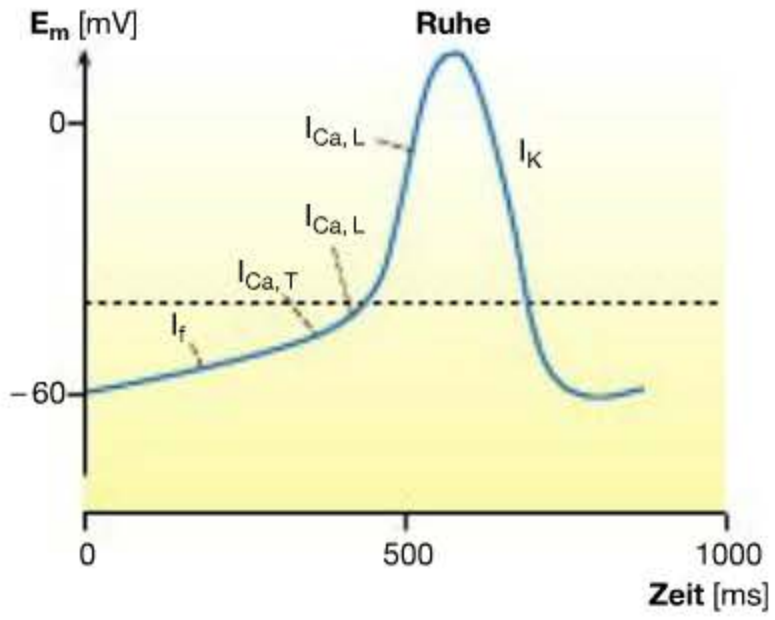


Abb. 8.4 Diastolische Depolarisation durch das Öffnen von Ionenkanälen, zunächst dem Schrittmacherkanal (I_f), dann von T-Typ- und L-Typ-Ca_v-Kanälen. Die Repolarisation erfolgt über das Öffnen von K_v-Kanälen.

das Erregungsbildungs- und -leitungssystem und hierdurch das Arbeitsmyokard aufgrund der elektrischen Verknüpfung über die Gap Junctions erregt. Beim Ausfall des Sinusknotens können, bisweilen nach einer Pause ohne Erregungsbildung, tiefer gelegene Anteile des Erregungsbildungs- und -leitungssystems die Schrittmacherfunktion, jedoch mit niedrigerer Frequenz, übernehmen.

091 Text: Gap Junctions

Erregungsausbreitung

Die genaue Kenntnis der Erregungsausbreitung und -rückbildung im Herzen ist die Voraussetzung, um das EKG zu verstehen (➤ Kap. 8.2.2).

Vorhoferregung Die Erregung erreicht sehr früh (nach 40 ms) den AV-Knoten, bevor die Vorhöfe (Geschwindigkeit ca. 0,3–0,6 m/s) vollständig erregt sind. Im AV-Knoten wird die Erregungsausbreitung verzögert (ca. 120 ms), wodurch der AV-Knoten die Funktion eines Frequenzfilters hat. Durch die

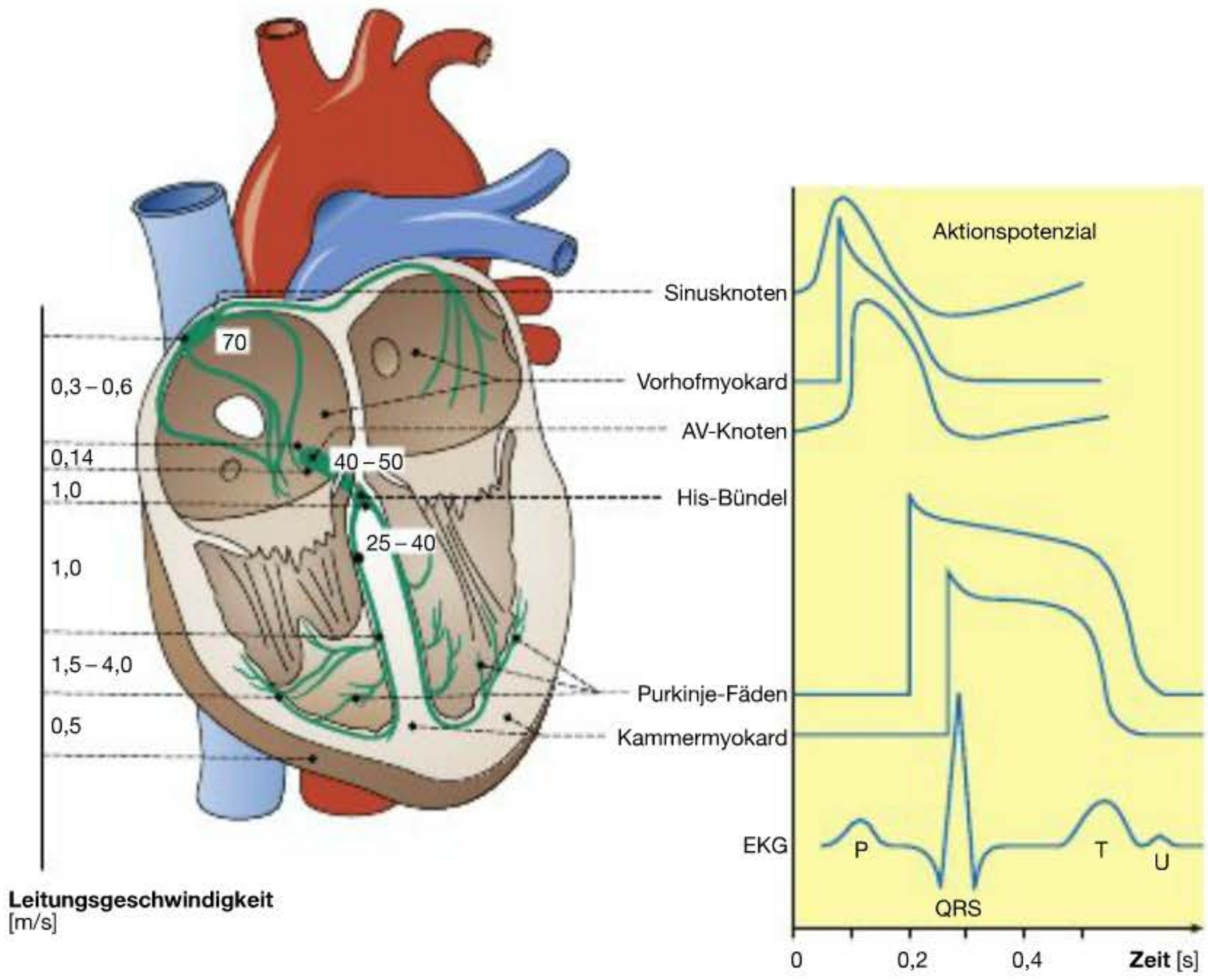


Abb. 8.5 Unterschiedliche Aktionspotenzialformen und Ausbreitung der Erregung im Herzen. Die Erregung beginnt im Sinusknoten und breitet sich von dort in wenigen Millisekunden auf das Arbeitsmyokard der Vorhöfe aus. Die Zellen der Erregungsbildungszentren zeichnen sich durch ein instabiles, die Zellen des Arbeitsmyokards durch ein stabiles Ruhemembranpotenzial aus (rechter Teil der Abbildung). Die spontane Schlagfrequenz nimmt vom Sinusknoten nach distal ab (weiß hinterlegte Zahlen), die Leitungsgeschwindigkeit variiert in den unterschiedlichen Bereichen des Herzens (Zahlen links am Rand der Abbildung).

Verzögerung ist gewährleistet, dass die Vorhöfe vollständig erregt sind und sich kontrahiert haben, bevor die Herzkammern sich kontrahieren – damit wird eine geordnete Entleerung der Vorhöfe in die Herzkammern sichergestellt. Dieser Mechanismus ist besonders bei einem Anstieg der Herzfrequenz (körperliche Anstrengung) wichtig, damit die Pumpleistung nach verbesserter Füllung der Herzkammern gesteigert werden kann.

Ventrikelerregung Die Erregung breitet sich dann sehr schnell über das Erregungsleitungssystem der Ventrikel aus (Geschwindigkeit in den Purkinje-Fasern bis zu 4 m/s, ➤ Abb. 8.5). Das Arbeitsmyokard der Ventrikel wird zügig (Geschwindigkeit ähnlich wie in der Vorhofmuskulatur ca. 0,5 m/s) von den subendokardialen Anteilen bis in die subepikardialen Lagen erregt, was eine gleichzeitige Kontraktion der Herzmuskelzellen der Herzkammern gewährleistet.

Erregungsrückbildung Die Erregung bildet sich ausgehend von der Herzspitze und den subepikardialen Anteilen zurück, also von Strukturen, die zum Teil erst zuletzt erregt wurden. Dies hängt mit der etwas kürzeren Aktionspotenzialdauer (stärkere Expression von K_v-Kanälen) der epikardialen Muskelzellen in der Arbeitsmuskulatur der Herzkammern zusammen.

Vegetative Innervation

Sympathikus und Parasympathikus

Angriffspunkte, Transmitter Sympathikus und Parasympathikus sind für die vegetative Innervation des Herzens zuständig:

- Der **Sympathikus** wirkt über die postganglionären Nn. cardiaci auf alle Anteile des Herzens durch lokale Freisetzung von Noradrenalin. Zusätzlich können im Blut zirkulierende Catecholamine aus dem Nebennierenmark (hauptsächlich Adrenalin, weniger Noradrenalin) die Herztätigkeit beeinflussen.
- Der **Parasympathikus** innerviert als N. vagus hauptsächlich den Sinusknoten und die Vorhöfe, der linke N. vagus zusätzlich den AV-Knoten. Die vagale Innervation der Ventrikel ist gering und funktionell unbedeutend. Der parasympathische Überträgerstoff ist Acetylcholin.

MERKE

Der Sympathikus wirkt über Noradrenalin auf alle Anteile des Herzens, der Parasympathikus über Acetylcholin vorwiegend auf Sinusknoten, AV-Knoten und Vorhöfe.

Rezeptoren Die Wirkungen von Noradrenalin, Adrenalin und Acetylcholin auf das Herz werden über heptahelikale (7 Transmembranregionen) Rezeptoren vermittelt. Diese Rezeptoren sind mit G-Proteinen gekoppelt (➤ Kap. 18.2.2) und aktivieren bei Anlagerung eines Transmitters zelluläre Second-Messenger-Systeme (➤ Kap. 2.4). G-Protein-gekoppelte Rezeptoren kommen am häufigsten im menschlichen Körper vor.

Für die Wirkung von Noradrenalin und Adrenalin auf das Herz ist eine Untergruppe von adrenergen Rezeptoren maßgeblich, die β-Rezeptoren (hauptsächlich β_1-Rezeptoren), während die Wirkung von Acetylcholin über muskarinerge Rezeptoren vom Typ 2 (M_2) vermittelt wird.

Klinik Beeinflussung der Herzstimulation

β-Rezeptorenblocker können eine übermäßige sympathische Stimulation des Herzens vermindern. Diese Medikamente werden u. a. bei der koronaren Herzkrankheit eingesetzt, der O_2-Verbrauch des Herzmuskels wird dabei reduziert.

Eine übermäßige Vagusstimulation kann durch Atropin gehemmt werden, dies führt zu einem Anstieg der Herzfrequenz.

Wirkung von Sympathikus und Vagus

Die Wirkungen von Sympathikus und Vagus erstrecken sich am Herzen auf die Frequenz (chronotrope Wirkung), die Herzkraft, genauer die systolische Kraftentwicklung (inotrope Wirkung), und die Geschwindigkeit der atrioventrikulären Überleitung (dromotrope Wirkung).

Chronotrope Wirkung Sie besteht in einer Frequenzerhöhung bei Sympathikusaktivierung (positiv chronotrope Wirkung) und einer Frequenzabnahme bei Vagusaktivierung (negativ chronotrope Wirkung). Unter Ruhebedingungen wirken sowohl Sympathikus als auch Vagus auf die Herzfrequenz: Wird der Sympathikus akut ausgeschaltet, sinkt die Herzfrequenz, wird der Vagus akut ausgeschaltet, steigt sie an. Werden Sympathikus und Vagus gleichzeitig ausgeschaltet, ist die Herzfrequenz höher als vorher, d. h., der Vagotonus überwiegt unter Ruhebedingungen. Ein Vagotonus wird verstärkt wirksam bei Ausdauertraining (niedrige Ruhefrequenz bei ausdauertrainierten Sportlern).

Die chronotrope Wirkung kommt zustande, indem die spontane diastolische Depolarisationsphase beeinflusst wird (➤ Abb. 8.6): Unter Sympathikuseinfluss verläuft die diastolische Depolarisation steiler, d. h., ein Aktionspotenzial (und damit auch eine Herzkontraktion) wird früher ausgelöst.

Inotrope Wirkung Für die inotrope Wirkung ist der Sympathikus entscheidend. Er steigert die Kontraktilität von Vorhof- und Ventrikelmyokard, d. h., der Herzmuskel kontrahiert stärker und entspannt sich auch schneller. Das Aktionspotenzial des Arbeitsmyokards bleibt weitgehend unverändert. Auf der positiv inotropen Wirkung des Sympathikus beruht das gesteigerte Schlagvolumen des Herzens bei Muskelarbeit. Demgegenüber ist eine deutliche negativ inotrope Wirkung des Vagus nur am Vorhofmyokard des Warmblüters zu finden. Eine Abschwächung der Herzkraft über den Vagus ist damit nicht möglich.

092 Fall: Herzsimulation

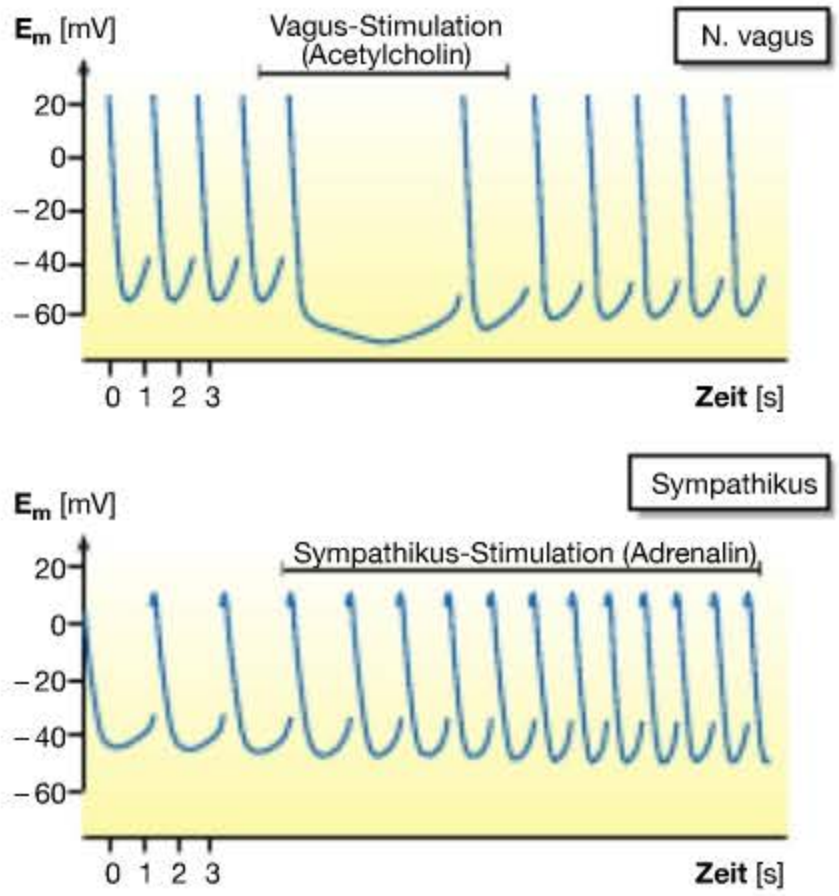


Abb. 8.6 Chronotrope Wirkung bei Vagus- und Sympathikusaktivierung. Unter Sympathikuseinfluss verläuft die diastolische Depolarisation steiler als unter Parasympathikuseinfluss. Unter Vaguseinfluss hyperpolarisiert das Membranpotenzial und die diastolische Depolarisation verläuft flacher.

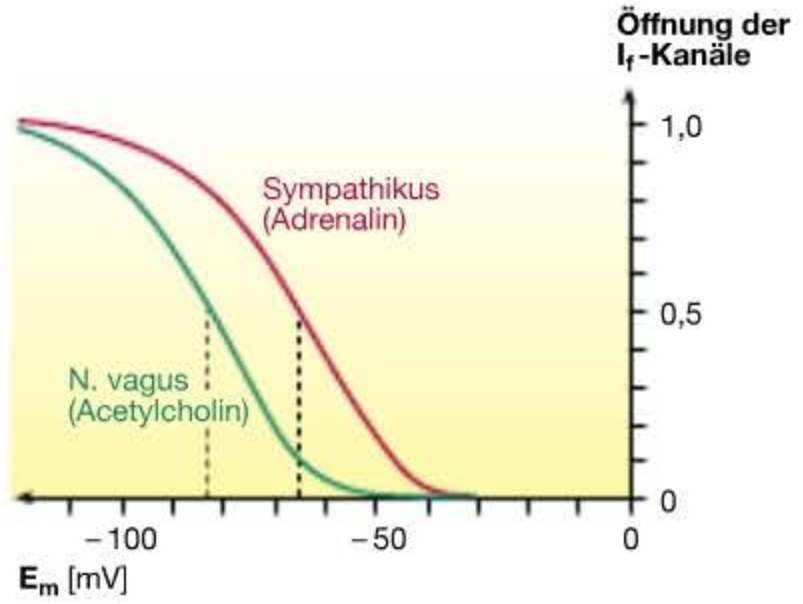


Abb. 8.7 Strom-Spannungskurve für I_f-Kanäle. Unter Sympathikuseinfluss kommt es zu einer Rechtsverschiebung der Strom-Spannungskurve der I_f-Kanäle, d. h., mehr Kanäle sind bei einem positiveren Membranpotenzial geöffnet. Unter Parasympathikuseinfluss kommt es zu einer Linksverschiebung der Strom-Spannungskurve. Die gestrichelten Linien zeigen das Membranpotenzial, bei dem ca. 50% der I_f-Kanäle geöffnet sind.

Klinik Positiv inotrope Pharmaka

Bei einer stark verminderten Auswurfleistung des Herzens (schwere Herzinsuffizienz) können zur Therapie positiv inotrope Pharmaka gegeben werden. Dobutamin stimuliert die β_1-Rezeptoren und steigert die Pumpfunktion des Herzens. Von Vorteil ist hierbei, dass die intravenöse Gabe von Dobutamin im Gegensatz zu Adrenalin die Herzfrequenz kaum ändert.

Phosphodiesterase-Hemmer wirken ebenfalls positiv inotrop, da sie den Abbau von cAMP hemmen und somit die Spiegel von cAMP und PKA in der Herzzelle stabil halten. Aufgrund zahlreicher Nebenwirkungen kommt diese Medikamentenklasse bei der Therapie der Herzinsuffizienz nur wenig zum Einsatz.

Dromotrope Wirkung Sie ist funktionell von geringerer Bedeutung als die chronotrope und die inotrope Wirkung. Sympathikusaktivierung hat eine mäßige positiv dromotrope Wirkung, verkürzt also die Überleitungszeit zwischen Vorhöfen und Herzkammern. Elektrische Stimulation des N. vagus, besonders linksseitig, kann die Überleitung verlangsamen und vollständig blockieren.

MERKE

Der Sympathikus wirkt positiv chronotrop, inotrop und dromotrop, der Parasympathikus negativ chronotrop und dromotrop.

093–094 Animationen: Ionenströme – Arbeitsmyokard; Sinusknoten

Ionale Mechanismen

Die Wirkungen des Sympathikus und des Vagus auf das Herz lassen sich im Wesentlichen auf Änderungen von Membranleitfähigkeiten zurückführen. Es wird die Öffnungswahrscheinlichkeit von Ionenkanälen erniedrigt oder erhöht, und zwar

- Sympathikusaktivierung in Zellen des SA- und AV-Knotens: ↑ für **Na^+**, ↑ für **Ca^{2+}**,
- Vagusaktivierung in Zellen des SA- und AV-Knotens: ↑ für **Na^+**, ↑ für **K^+**,
- Sympathikusaktivierung in Zellen des Arbeitsmyokards: ↑ für **Ca^{2+}**.

Sympathikusaktivierung in SA- und AV-Knoten-Zellen Die Transmitter des Sympathikus, Noradrenalin oder Adrenalin (Nebennierenmark), binden an den β_1-Rezeptor, wodurch es zur Aktivierung eines stimulatorischen G-Proteins (G_s) kommt. Die α-Untereinheit von G_s aktiviert nun die Adenylylcyclase, was einen Anstieg von cAMP und der Proteinkinase-A-Aktivität zur Folge hat. cAMP aktiviert I_f (Rechtsverschiebung der Strom-Spannungskurve, ➤ Abb. 8.7), d. h., mehr depolarisierende Na^+ Ionen strömen ein. Ferner phosphoryliert die Proteinkinase A L-Typ-Ca_v-Kanäle, die daraufhin bereits bei einem negativeren Membranpotenzial öffnen können. Der vermehrte Einstrom positiver Ionen (Na^+, Ca^{2+}) durch I_f und I_{Ca} beschleunigt die Depolarisation der Zellmembran, woraus eine Zunahme der Steilheit der diastolischen Depolarisation resultiert. Das Schwellenpotenzial wird eher erreicht, die Herzfrequenz steigt an (positive Chronotropie) und die Überleitungszeit im AV-Knoten wird verkürzt (positive Dromotropie).

Vagusaktivierung in SA- und AV-Knoten-Zellen Die Bindung des Vagustransmitters Acetylcholin an den M_2-Rezeptor führt zur Aktivierung eines inhibitorischen G-Proteins (G_i) und über die α-Untereinheit von G_i zu einer Hemmung der Adenylylcyclase und Abnahme des cAMP-Spiegels. Die Steilheit der diastolischen Depolarisation flacht ab, da weniger de-

polarisierende Na^+-Ionen (Hemmung von I_f, Linksverschiebung der Strom-Spannungskurve, ➤ Abb. 8.7) in die Schrittmacherzelle einströmen. Die negativ chronotrope und dromotrope Wirkung wird auch durch die Aktivierung acetylcholinaktivierter Kaliumkanäle ($I_{K,ACh}$) vermittelt. $I_{K,ACh}$ wird durch die βγ-Untereinheit von G_i aktiviert. Die Zunahme der K^+-Leitfähigkeit führt zu einer Hyperpolarisation (➤ Abb. 8.6), die Erregbarkeit der Membran nimmt ab. Zusätzlich ist auch eine verminderte Ca^{2+}-Leitfähigkeit (Hemmung von L-Typ-Ca_v-Kanälen) an dieser Wirkung beteiligt.

Sympathikusaktivierung im Arbeitsmyokard Eine erhöhte Ca^{2+}-Leitfähigkeit ist auch für die positiv inotrope Wirkung des Sympathikus auf das Arbeitsmyokard verantwortlich. Die Aktivierung von G_s führt über die bereits erwähnte Erhöhung der Proteinkinase-A-Aktivität zur Phosphorylierung von L-Typ-Ca_v-Kanälen und einem vermehrten Einstrom des „Trigger-Ca^{2+}". Damit wird die elektromechanische Kopplung intensiviert. Darüber hinaus werden die Ca^{2+}-Speicher im sarkoplasmatischen Retikulum besser gefüllt, da der transmembranäre Ca^{2+}-Einstrom in die Zelle während der Plateauphase des Aktionpotenzials zunimmt. Zusätzlich wird die Pumpaktivität der Ca^{2+}-ATPase im sarkoplasmatischen Retikulum gesteigert. Dies beruht auf der Phosphorylierung von Phospholamban durch die Proteinkinase A und der Aufhebung des hemmenden Effekts von Phospholamban auf die Ca^{2+}-ATPase. Die beschleunigte Wiederaufnahme von Ca^{2+} in das sarkoplasmatische Retikulum während der Diastole verkürzt die Relaxationsdauer des Herzmuskels **(positive Lusitropie).**

8.1.2 Elektrokardiogramm (EKG)

W. Kuschinsky

EKG-Ableitung

Grundlagen der EKG-Ableitung

Feldstärke Das EKG entsteht durch elektrische Ereignisse im Herzen, soweit sie stark genug sind, um über den Volumenleiter der Körperflüssigkeiten bis an die Körperoberfläche zu gelangen. Aussagen über die Herzmechanik sind damit kaum möglich, höchstens indirekt. Die entstehenden Felder haben nur eine geringe Feldstärke – im Bereich von 1 mV – und werden mit extrazellulären Elektroden auf der Körperoberfläche gemessen. Dies ist wenig im Vergleich zur Amplitude des intrazellulär abgeleiteten Aktionspotenzials von ca. 120 mV. Bei extrazellulärer Ableitung mit 2 Elektroden kann ein biphasisches Aktionspotenzial erwartet werden (➤ Kap. 2.2).

Verständnisüberlegungen Für die Interpretation des EKG sind folgende Überlegungen hilfreich:

- Zu jedem Zeitpunkt eines Ausschlags im EKG besteht die Herzmuskulatur aus 2 Anteilen, einem aktivierten (depolarisierten) und einem inaktivierten Anteil. Hierdurch entsteht eine Potenzialdifferenz über die Herzaußenseite, die von den Ableitelektroden erfasst wird.
- Elektrische Abläufe an den Vorhöfen und an den Ventrikeln werden getrennt registriert, so als ob eine Isolationsschicht zwischen Vorhöfen und Ventrikeln vorhanden wäre. Anatomische Grundlage dieser Isolation ist der bindegewebige Anulus fibrosus. Der einzige elektrische Übergang ist also im AV-Knoten und über das His-Bündel möglich.
- Im EKG werden nur schnelle Änderungen von Potenzialdifferenzen registriert, die innerhalb von wenigen Sekunden oder schneller ablaufen.
- Die extrazelluläre Potenzialdifferenz, die vom EKG erfasst wird, ist qualitativ als Dipol (2 gleich große, entgegengesetzte Ladungen in bestimmtem Abstand), quantitativ als Vektor (Richtung und Größe der Potenzialdifferenz) darstellbar. Hierbei ist die Richtung des Vektors definitionsgemäß von Minus nach Plus, vom aktivierten zum inaktivierten Gewebe (➤ Abb. 8.8, oben). An jeder erregten Herzmuskelfaser entsteht ein Einzelvektor, dessen Richtung und Größe sich während der Erregung dauernd ändert. Alle Einzelvektoren summieren sich nach dem Parallelogramm der Kräfte (➤ Abb. 8.8, unten). Der resultierende Vektor ist der Summations- oder Integralvektor.

MERKE

Der Vektor zeigt die extrazelluläre Potenzialdifferenz an, er zeigt von Minus nach Plus, vom aktivierten zum inaktivierten Gewebe.

Bei der extrazellulären Ableitung des Erregungsablaufs über eine Einzelfaser entstehen charakteristische Änderungen des Vektors (➤ Abb. 8.9). Ein analoger Verlauf gilt auch für den Summationsvektor. Es entsteht ein diphasisches Potenzial.

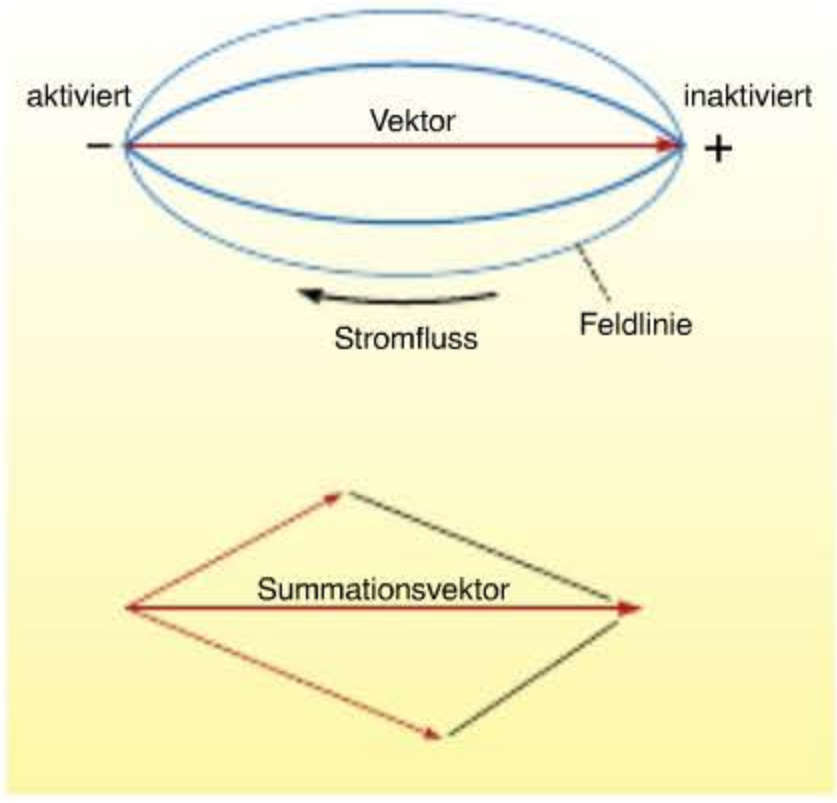


Abb. 8.8 Vektordarstellung der Potenzialdifferenz. Oben ist eine Potenzialdifferenz, die zu einem bestimmten Zeitpunkt der Herzerregung gemessen wird, quantitativ mithilfe eines Vektors dargestellt. Unten sind beispielhaft 2 Vektoren (von in Wirklichkeit sehr vielen) dargestellt, die sich zum Summationsvektor addieren. Der Summationsvektor ist die Summe von allen zum gleichen Zeitpunkt auftretenden Einzelvektoren.

Ableitformen des EKG

Das EKG kann entweder bipolar oder unipolar abgeleitet werden:

- Bei der **bipolaren Ableitung** wird die Potenzialdifferenz zwischen jeweils zwei Elektroden gemessen.
- Bei der **unipolaren Ableitung** wird die Potenzialdifferenz zwischen einer (= differenten) Elektrode und einer Bezugselektrode gemessen. Die Bezugselektrode wird durch Zusammenschaltung der 3 Extremitätenelektroden über hochohmige Widerstände auf Nullpotenzial gebracht (Kirchhoff-Satz).

Typische Ableitungen des EKG sind in ➤ Tab. 8.1 zusammengestellt.

Bipolare Extremitätenableitung nach Einthoven

Voraussetzungen Der gängigsten EKG-Ableitung, der Ableitung nach Einthoven, liegen mehrere Annahmen zugrunde:

- Das Herz befindet sich im Mittelpunkt eines gleichseitigen Dreiecks (➤ Abb. 8.10). Die Ableitpunkte haben also gleiche Entfernungen von der Spannungsquelle.
- Die elektrische Gesamtaktivität des Herzens kann in Form eines Vektors dargestellt werden, der die elektrischen Einzelereignisse summiert.
- Die Gewebe um das Herz herum leiten homogen.
- Herz und Ableitpunkte liegen in einer Ebene, und zwar bei der Einthoven-Ableitung in der Frontalebene.

095 Text: Einschränkungen für die Annahmen bei der Einthoven-Ableitung

Durchführung des EKG Bei der EKG-Ableitung nach Einthoven werden die Ableitelektroden (Metallplättchen, die auf der Haut befestigt werden) am rechten Unterarm (R), linken Unterarm (L) und linken Unterschenkel (F) befestigt. Mit Elektrodengel wird eine leitende Verbindung hergestellt, also der Übergangswiderstand zwischen Elektroden und Haut vermindert. Am rechten Unterschenkel wird eine Erdelektrode angebracht, die externe Störeinflüsse ausschaltet. Die Befestigung der Elektroden an den peripheren Extremitätenteilen hat rein praktische Gründe. Sie entspricht einer Befestigung an den entsprechenden Abgangsstellen der Extremitäten vom Rumpf (➤ Abb. 8.10). Die Ableitpunkte liegen damit in der Verlängerung der Dreieckspunkte in die Peripherie. Die Ableitungen haben folgende Bezeichnungen (Polung von Minus nach Plus):

- Ableitung I: rechter Arm (–), linker Arm (+),
- Ableitung II: rechter Arm (–), linker Fuß (+),
- Ableitung III: linker Arm (–), linker Fuß (+).

Durch diese Verschaltung, bei der die Polung der Ableitung II umgedreht ist, wird es ermöglicht, dass der Hauptvektor der Erregungsausbreitung, die R-Zacke (s. u.), in allen 3 Ableitungen positiv ist.

EKG-Bild Eine typische Ableitung II nach Einthoven ist in ➤ Abb. 8.11 gezeigt. Die Ausschläge werden als Zacken oder Wellen (P bis T) bezeichnet. Abstände zwischen 2 Zacken sind Strecken oder Segmente. Intervalle bestehen aus Zacken und Strecken. Die Polung ist nach Übereinkunft so gewählt, dass ein Vektor, der von Minus nach Plus zeigt, einen Ausschlag

Tab. 8.1 EKG-Ableitungen.

Typ	Bipolare Ableitung	Unipolare Ableitung
Extremitäten-ableitung	Einthoven I, II, III (➤ Abb. 8.10)	Goldberger aVR, aVL, aVF (➤ Abb. 8.17)
Brustwandableitung	Nehb D, A, I (➤ Abb. 8.19)	Wilson V_1–V_6 (➤ Abb. 8.18)

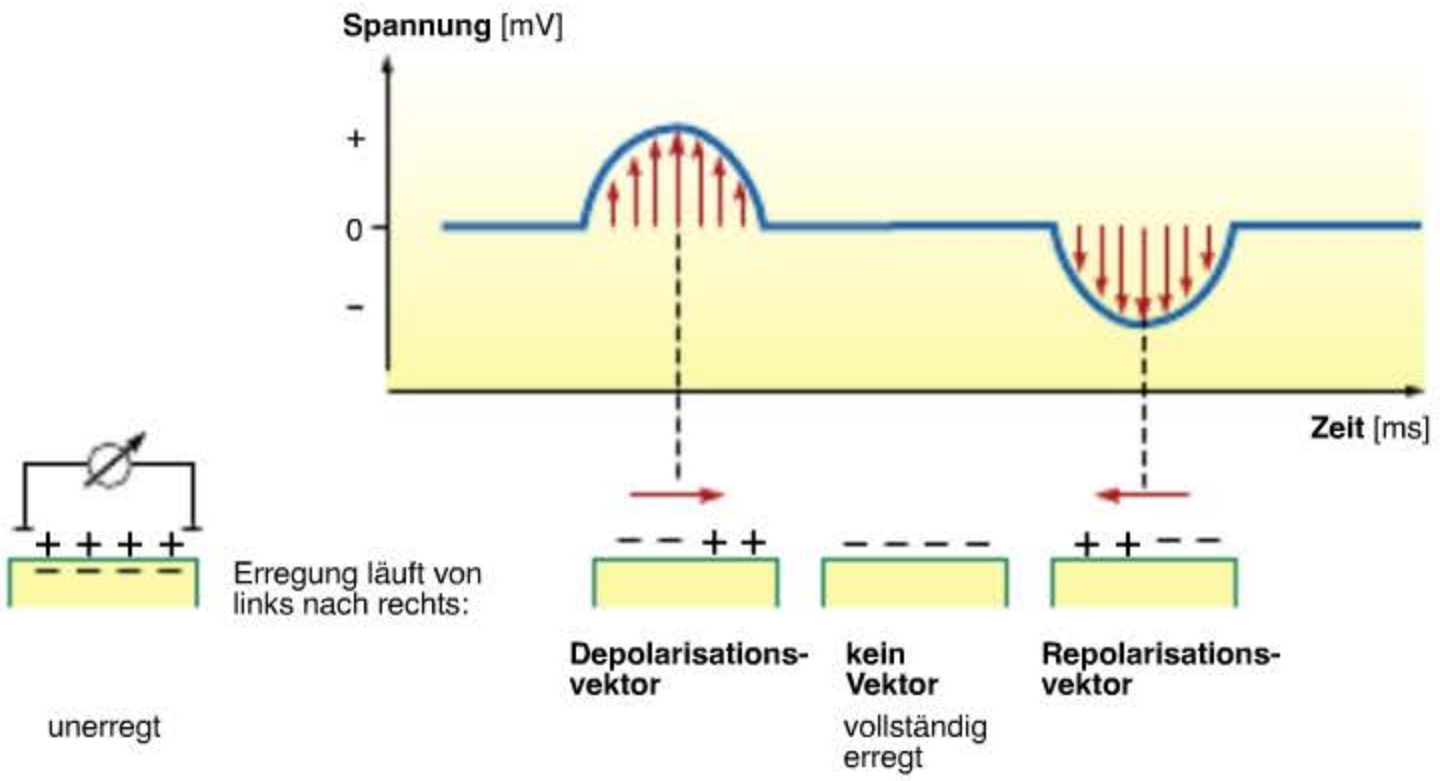


Abb. 8.9 Vektorverlauf während der Erregung. Aus der Höhe der gemessenen Potenzialdifferenz kann die Größe des Vektors bestimmt werden. Die Richtung des Vektors verläuft immer von Minus nach Plus, weshalb der Vektor bei Depolarisation (positiver Ausschlag) in die entgegengesetzte Richtung zeigt wie bei Repolarisation (negativer Ausschlag).

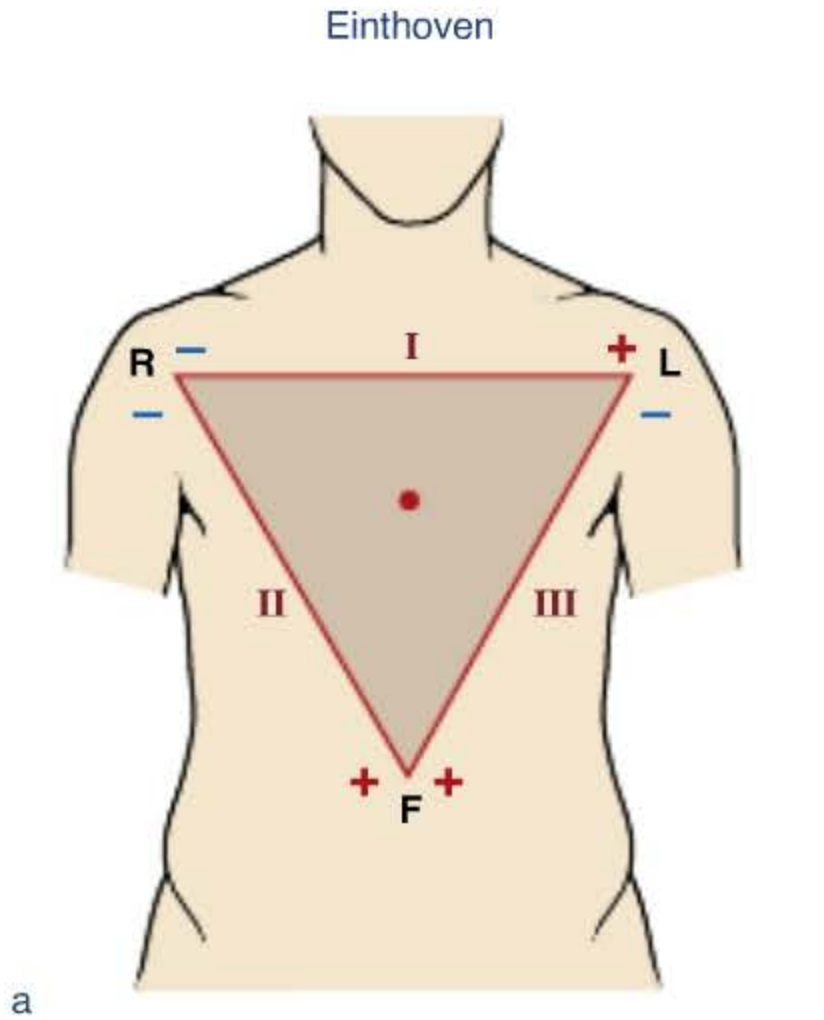


Abb. 8.10 EKG-Ableitung nach Einthoven.
a Einthoven-Dreieck. Als Spannungsquelle wird der Mittelpunkt des Dreiecks angenommen.
b Verschaltungen der Messpunkte.

nach oben im EKG hervorruft. ➤ Abb. 8.11 zeigt auch die Zeitgrenzen, die in den einzelnen Phasen nicht überschritten werden dürfen. Die Zuordnungen der EKG-Ausschläge zu den elektrischen Ereignissen im Arbeitsmyokard sind in ➤ Abb. 8.12 dargestellt.

MERKE

Die einzelnen Ausschläge im EKG lassen sich den verschiedenen Phasen der Herzaktion zuordnen. Ein Vektor von Minus nach Plus bedingt einen Ausschlag nach oben.

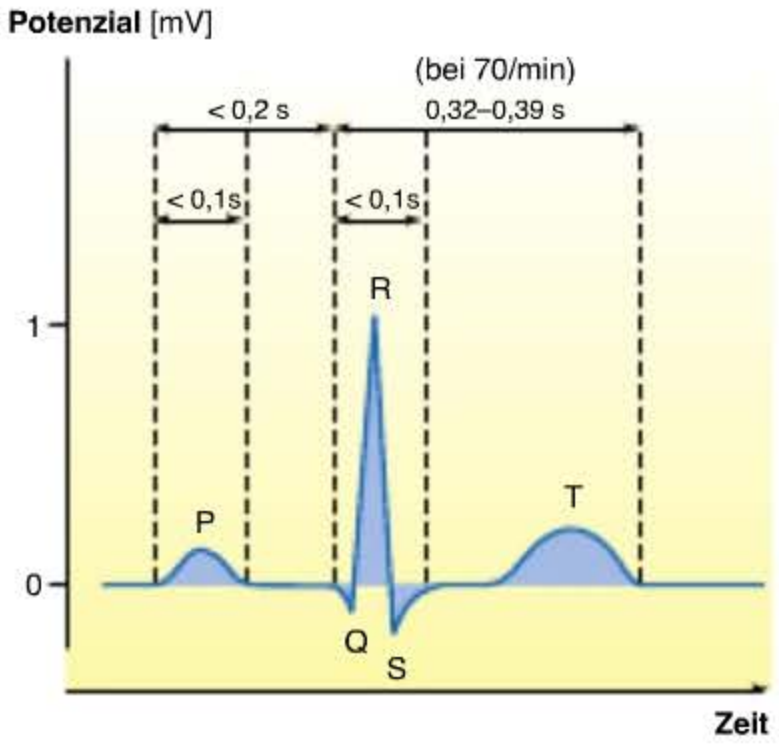
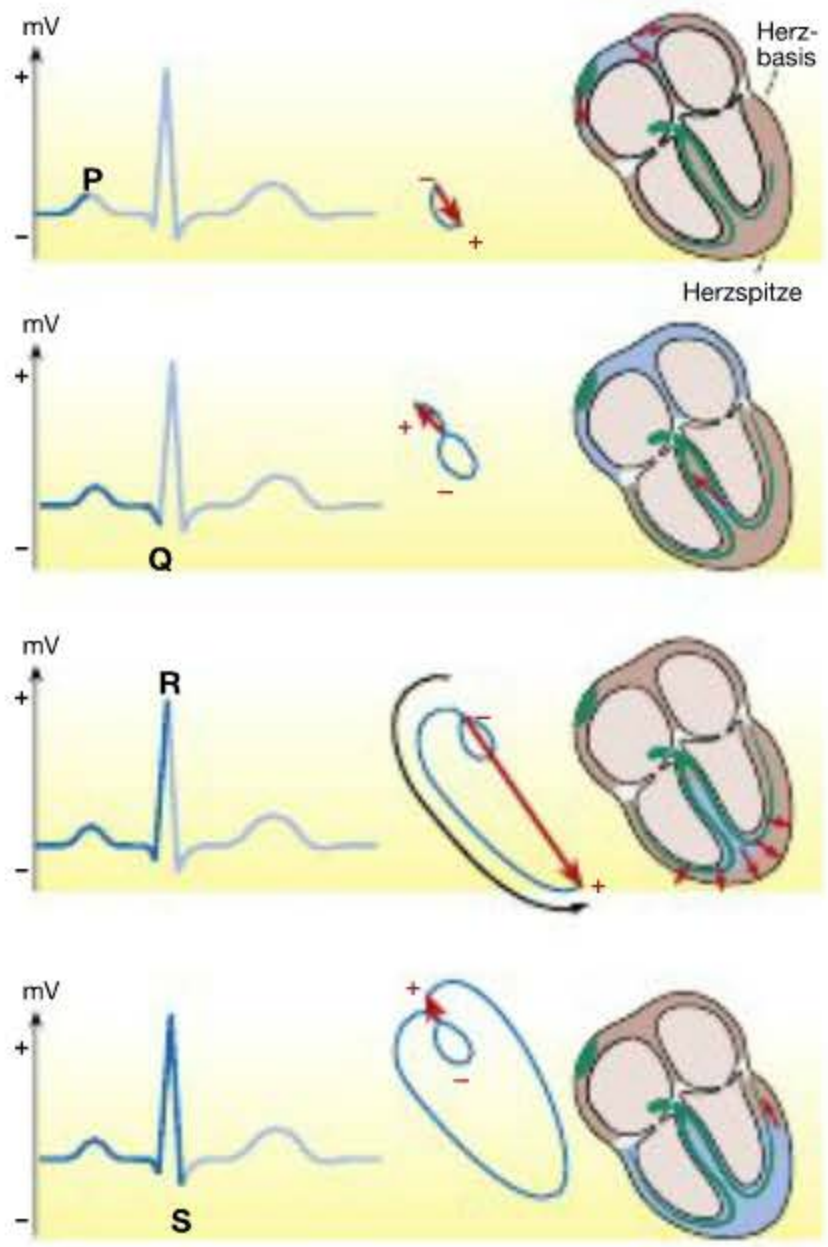


Abb. 8.11 Typische Ableitung II nach Einthoven bei einer Herzfrequenz von 70 Schlägen/Minute. Die angegebenen Maximalzeiten gelten für das normale Herz bei einer Ruhefrequenz von 70/min und sind als grobe Richtwerte zu verstehen.

Erregung des Sinusknotens Die Erregung des Herzens beginnt mit der Erregung des Sinusknotens. Sie ist im EKG nicht sichtbar, da die Masse erregten Gewebes zu gering ist, um zu messbaren Veränderungen der Potenziale an den Ableitpunkten auf der Haut zu führen. Dies gilt auch für die Erregung der anderen Anteile des Erregungsbildungs- und -leitungssystems. Die Erregung des Sinusknotens liegt in der Zeit vor der P-Welle.

Vorhoferregung, P-Welle Erst wenn ein genügend großer Anteil von Arbeitsmyokard des rechten Vorhofs erregt ist, beginnt die P-Welle im EKG. Aus der Ausbreitungsrichtung der Erregung über die Vorhöfe ergibt sich ein Summationsvektor, dessen Richtung von der Basis zur Spitze hin zu einem Ausschlag nach oben (P-Welle) führt.

PQ-Strecke Wenn die Vorhöfe vollständig erregt sind, ist kein Vektor und damit keine P-Welle mehr vorhanden. Die Erregung breitet sich nicht weiter aus, bildet sich aber auch noch nicht zurück. Die PQ-Strecke verläuft auf der Null-Linie und zeigt die anhaltende Erregung der Vorhöfe an. Der Summationsvektor hat während der Ausbreitung der Erregung über die Vorhöfe laufend seine Größe und Richtung verändert. Eine erste Vektorschleife ist geschlossen, weil der Depolarisationsvektor nach einem schleifenförmigen Verlauf an seinen Ursprung zurückgekehrt ist (➤ Abb. 8.12, Spalte b, bei Q). Die Erregungsrückbildung in den Vorhöfen ist nicht im EKG sichtbar, da jeweils nur schnelle Änderungen des Potenzials registriert werden können und sich die Erregung in den Vorhöfen zeitlich desynchronisiert – also nicht an allen Stellen gleichzeitig – zurückbildet. Damit ist für die Vorhöfe kein Repolarisationsvektor auszumachen.



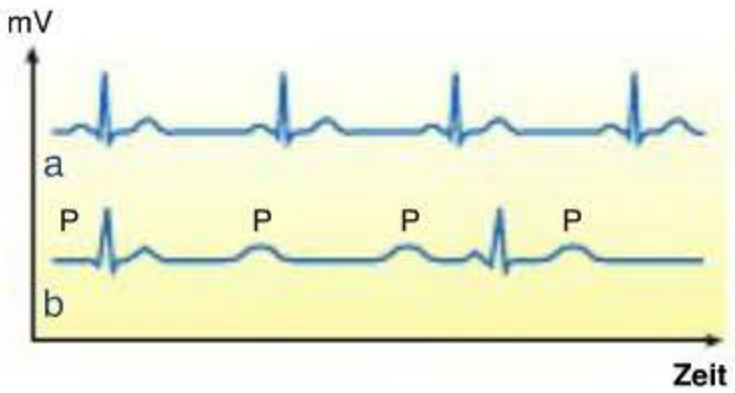


Abb. 8.13 Normaler Sinusrhythmus im Vergleich zum Herzblock.
a Sinusrhythmus.
b Totaler Herzblock, AV-Block 3. Grades.

MERKE
Die P-Welle zeigt die Ausbreitung der Erregung über die Vorhöfe an, die PQ-Strecke die anhaltende Erregung der Vorhöfe.

Die Gefahr einer zu frühen Erregung der Ventrikel wird dadurch vermieden, dass die Erregungsausbreitung an der einzigen Übergangsstelle der Erregung, im AV-Knoten, verzögert wird. In dieser Zeit können sich die Vorhöfe in die Ventrikel entleeren. Ein Ausschlag im EKG kommt erst dann zustande, wenn eine genügend große Masse von Ventrikelmuskulatur erregt ist. In die Phase der P-Zacke und der isoelektrischen PQ-Strecke fällt die Erregung des Erregungsbildungs- und -leitungssystems der Ventrikel, also des AV-Knotens, His-Bündels, der Tawara-Schenkel und der Purkinje-Fasern.

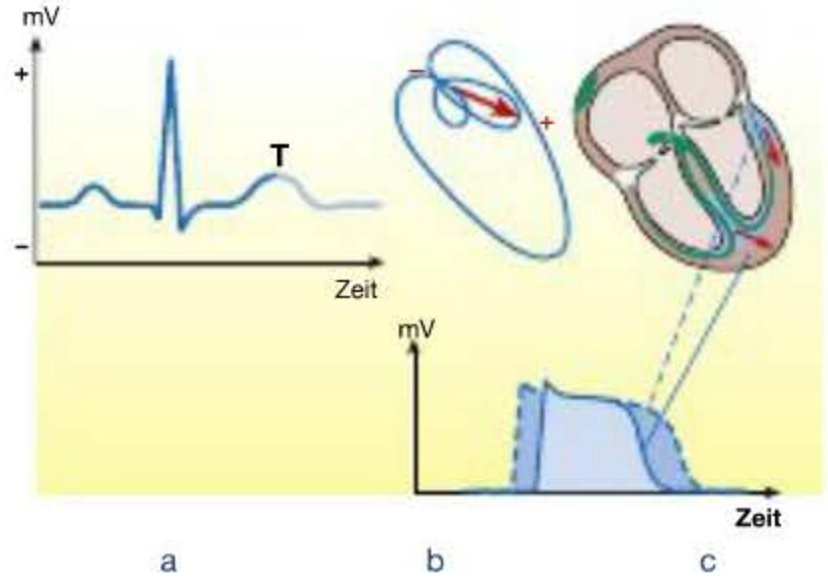


Abb. 8.12 EKG, Summationsvektor und Herzerregung.
a EKG-Ableitung II nach Einthoven. Der im EKG-Verlauf hervorgehobene Anteil bezeichnet den bereits abgelaufenen Teil der Erregung.
b Der Summationsvektor zeigt die momentane Richtung der Erregungsausbreitung im Moment der Erregung an, die im EKG durch die Bezeichnung der jeweiligen Zacke spezifiziert ist.
c Herzerregung (erregte Anteile blau); die Summe der Vektoren ergibt den Summationsvektor in Spalte b.

096–097 Animationen: Herzerregung – EKG; Herzvektor – EKG

Klinik Atrioventrikuläre Leitungsstörungen
Überleitungsstörungen zwischen Vorhöfen und Ventrikeln werden als **Herzblock** bezeichnet:

- Beim totalen Herzblock (**AV-Block 3. Grades,** ➤ Abb. 8.13b) ist die Überleitung vollständig blockiert. Vorhöfe und Kammern schlagen mit unterschiedlicher Eigenfrequenz infolge der unterschiedlichen Geschwindigkeiten der diastolischen Depolarisation im Erregungsbildungs- und -leitungssystem.
- Beim partiellen Herzblock **(AV-Block 2. Grades)** wird nur jede 2. oder 3. Vorhoferregung übergeleitet (2:1- oder 3:1-Block), oder das PQ-Intervall nimmt mit jedem Schlag zu, sodass ab und zu ein Kammerkomplex ausfällt (Wenckebach-Periode).
- Ein **AV-Block 1. Grades** liegt bei einem PQ-Intervall von mehr als 200 ms vor. Er kann physiologische (z. B. Vagotonus bei Sportlern) und pathophysiologische Ursachen (z. B. Durchblutungsstörung) haben.

QRS-Komplex Die Erregung des Arbeitsmyokards der Ventrikel beginnt am Septum links subendokardial, also in Nachbarschaft der erregungsleitenden Strukturen (➤ Abb. 8.12, Spalte c, bei Q). Der zuerst erscheinende Vektor ist klein und kann initial nach rechts oder nach links zeigen. In beiden Fäl-

len breitet sich die Erregung von ihrem Quellpunkt kurzfristig zur Basis der Ventrikel hin aus, hieraus resultiert die Q-Zacke.

MERKE

Die Q-Zacke zeigt den Beginn der Erregungsausbreitung über die Ventrikel an.

Mit der Q-Zacke beginnt die 2. Vektorschleife (➤ Abb. 8.12, Spalte c, bei Q). Wie bei der P-Zacke handelt es sich wieder um einen Depolarisationsvektor. Die Erregungsausbreitung über die Ventrikel läuft nun entgegen dem Uhrzeigersinn (➤ Abb. 8.12, Spalte b, bei R, schwarzer Pfeil) oder, wenn der Vektor initial nach links gerichtet war, mit dem Uhrzeigersinn über die Ventrikel.

MERKE

Die R-Zacke zeigt die Haupterregungsausbreitung über die Ventrikel.

Die Richtung des Vektors am Gipfel der R-Zacke wird auch als **elektrische Herzachse** bezeichnet (s. u., Lagetypen). Insgesamt durchläuft die Erregung während dieser Phase des EKG das Arbeitsmyokard der Ventrikel von subendokardial nach subepikardial, also von innen nach außen. Als Letztes werden Anteile des Ventrikelmyokards erregt, die an der Basis des linken Ventrikels subepikardial lokalisiert sind. Hierdurch entsteht die S-Zacke.

ST-Strecke Ebenso wie bei der PQ-Strecke breitet sich die Erregung in dieser Phase weder aus noch bildet sie sich zurück. Es entsteht daher keine Potenzialdifferenz, und die EKG-Anzeige verläuft auf der isoelektrischen Linie. Hiermit schließt sich eine 2. Vektorschleife, weil der Depolarisationsvektor an seinen Ursprungsort zurückgekehrt ist.

MERKE

Die ST-Strecke ist Ausdruck der vollständigen Erregung der Ventrikel.

Klinik Herzinfarkt

In der Klinik wird das EKG auch zur Diagnose eines Herzinfarkts aufgenommen. Infolge der Mangeldurchblutung im infarzierten Herzgewebe kann das Membranruhepotenzial nicht auf voller Höhe aufrechterhalten werden. Es fließt daher bereits im nicht erregten Arbeitsmyokard ein dauernder **Verletzungsstrom** zwischen dem teilweise depolarisierten infarzierten Bereich und dem umgebenden gesunden Gewebe. Im EKG stehen Änderungen im Verlauf der ST-Strecke und T-Zacke im Vordergrund, die typisch für die einzelnen Phasen nach dem Infarkt sind (➤ Abb. 8.14).

T-Zacke Sie signalisiert die Erregungsrückbildung im Ventrikelmyokard. Ein Verlauf der T-Zacke, der spiegelbildlich zum QRS-Komplex abläuft, ist schon deshalb nicht zu erwarten, weil für die Erregungsrückbildung, im Gegensatz zur Erregungsausbreitung, kein spezifisches Leitungssystem genutzt wird. Trotzdem wäre bei gleicher Geschwindigkeit von Depolarisation und Repolarisation eine T-Zacke zu erwarten, deren Richtung umgekehrt wie im normalen EKG verläuft. Dass die T-Zacke jedoch dieselbe Richtung des Ausschlags im EKG hat wie die R-Zacke, erklärt sich dadurch, dass die verschiedenen Regionen des ventrikulären Arbeitsmyokards unterschiedlich lange erregt sind: Aktionspotenziale dauern an der Herzbasis länger als an der Herzspitze; ebenso dauert die Erregung subendokardial länger an als subepikardial. Die Basis ist damit noch depolarisiert, wenn die Spitze schon wieder repolarisiert ist. Deshalb bildet sich die Erregung von der Spitze zur Basis und von subepikardial nach subendokardial zurück (apikobasaler Erregungsrückgang, ➤ Abb. 8.12, unten). Eine Negativität der Basis gegenüber der Spitze ruft aber definitionsgemäß einen Ausschlag nach oben im EKG hervor.

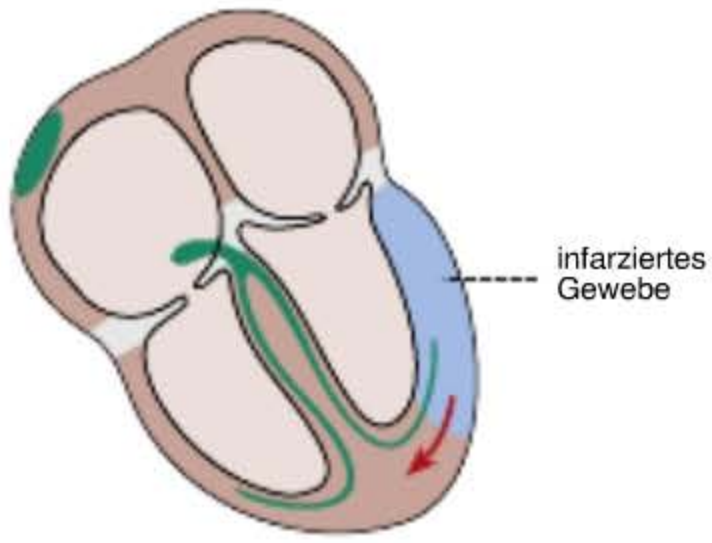


Abb. 8.14 Ursache der EKG-Veränderungen nach Herzinfarkt. Der Verletzungsstrom ist durch einen roten Pfeil dargestellt.

MERKE

Die T-Zacke signalisiert die Erregungsrückbildung in den Ventrikeln, die von der Herzspitze zur Basis hin verläuft.

Klinik Künstlicher Schrittmacher und ektope Erregungsbildung

Ektope Erregung Spontane Depolarisationen können an beliebigen Stellen des Herzens entstehen (ektope Erregungsbildung), die dann zu Herzschlägen außerhalb des Rhythmus führen (Extrasystolen). Extrasystolen sind auch beim Gesunden zu finden. Ihre Entstehung wird durch zahlreiche Faktoren begünstigt, wie Alter, Sauerstoffmangel oder Sympathikusaktivierung.

Ventrikuläre Extrasystole Bei niedriger Herzfrequenz (unter 60 Schlägen pro Minute) kann eine ventrikuläre Extrasystole (VES) interponiert sein, also zwischen 2 regulären Herzschlägen auftreten. Bei normaler oder höherer Herzfrequenz fällt der nächste reguläre Herzschlag nach der VES aus (kompensatorische Pause). Sie tritt auf, weil die reguläre, vom Sinusknoten ausgehende Erregung auf refraktäres Gewebe trifft. Der Grundrhythmus wird hierbei nicht verändert (➤ Abb. 8.15b).

Supraventrikuläre Extrasystole Bei supraventrikulären Extrasystolen (und VES, soweit sie retrograd den Sinusknoten

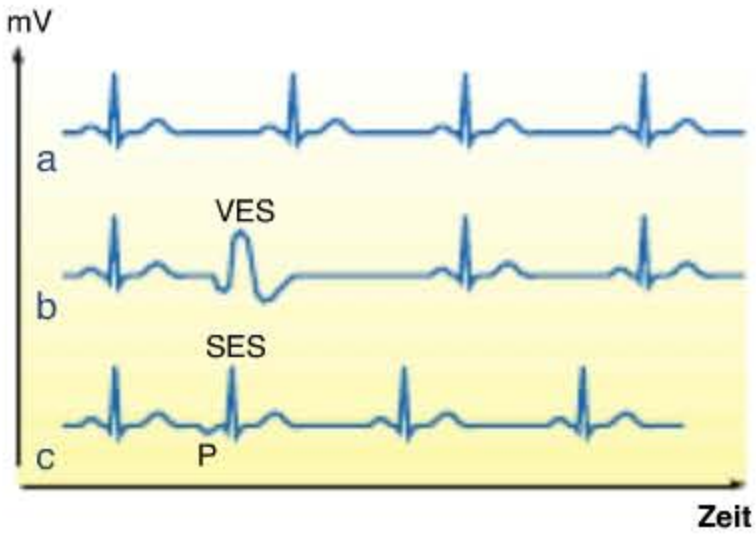


Abb. 8.15 Extrasystolen.
a Normaler Sinusrhythmus.
b Ventrikuläre Extrasystole (VES) mit kompensatorischer Pause. Der Grundrhythmus ist unverändert.
c Supraventrikuläre Extrasystole (SES) mit negativer P-Zacke infolge umgekehrter Erregungsausbreitung über die Vorhöfe. Die P-Zacke kann auch vom QRS-Komplex verdeckt sein. Der Grundrhythmus ist verschoben.

erregen) wird hingegen der Grundrhythmus verschoben. Auch wenn die Extrasystolen nicht im Sinusknoten entstehen, wird doch retrograd der Sinusknoten erregt, sodass der ursprüngliche Depolarisationsrhythmus verloren geht (➔ Abb. 8.15c).

Künstlicher Schrittmacher Therapeutisch kann durch Implantation eines künstlichen Schrittmachers ein Sinusrhythmus wiederhergestellt werden, wobei Depolarisationen durch elektrische Impulse erzeugt werden.

EKG-Ableitung Die in Spalte b der ➔ Abb. 8.12 gezeigten Summationsvektoren besitzen eine dreidimensionale Ausrichtung. Bei jeder EKG-Ableitung, auch bei der nach Einthoven, wird die dreidimensionale Form auf eine zweidimensionale Fläche zurückgeführt. Erfasst wird damit nur ein Teil des Summationsvektors, und zwar der Teil, der sich auf diese Fläche projizieren lässt. Diese Fläche ist bei der Ableitung nach Einthoven die Frontalebene. Um die Ausbreitung des Summationsvektors in dieser Ebene vollständig zu erfassen, stehen 3 Ableitungen (I, II, III) zur Verfügung. Jede Ableitung entsteht durch die Projektion des Summationsvektors auf die jeweilige Ableitlinie (➔ Abb. 8.16). Unter den anfänglich aufgeführten Voraussetzungen der Einthoven-Ableitung (Herz als Spannungsquelle im Mittelpunkt eines gleichseitigen Dreiecks) müsste die Summe der 3 Ableitungen jeweils null ergeben (Kirchhoff-Satz: Die Summe aller Spannungen ist in einem geschlossenen Stromkreis zu jeder Zeit null). Durch die übliche Umpolung der Ableitung II muss die Summe aus Ableitung I und III in jedem Moment der Ableitung II entsprechen. Zur Erfassung des Summationsvektors nach Einthoven sind nur zwei Ableitungen notwendig. Die dritte Ableitung dient zur Absicherung.

098–102 Videos: AV-Block Typ 1; AV-Block Typ 2; AV-Block 3; Therapie Vorhofflimmern; instabiles Vorhofflimmern

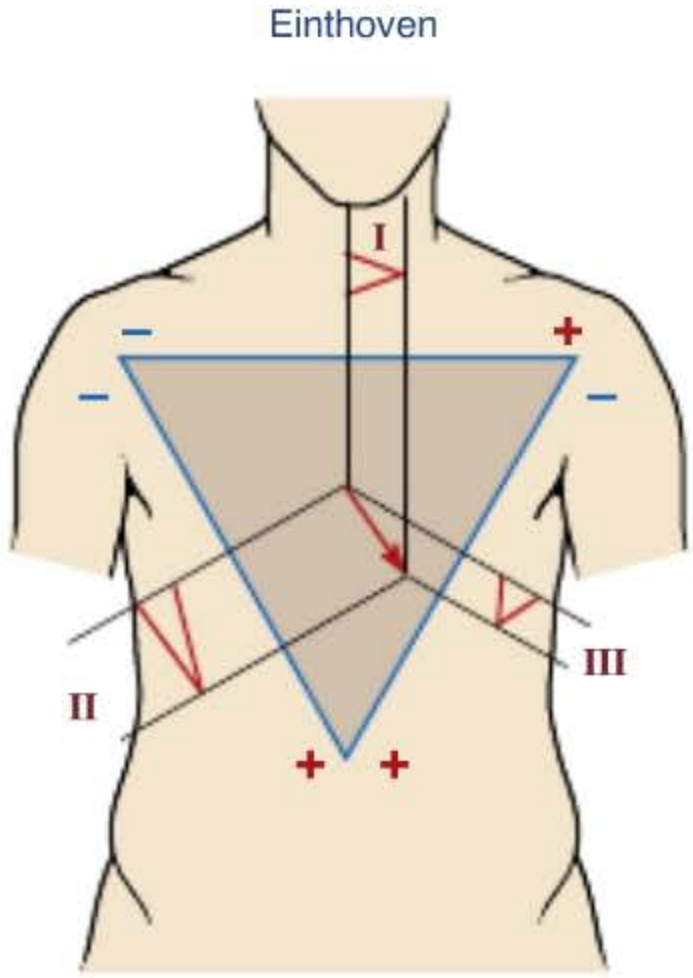


Abb. 8.16 Projektion des Summationsvektors auf die Ableitlinien. Der Summationsvektor in der Mitte der Abbildung zeigt die Erregungsausbreitung zum Zeitpunkt der R-Zacke. Er lässt sich aus den R-Zacken der 3 Ableitungen konstruieren, wobei 2 Ableitungen zur vollständigen Konstruktion ausreichen. Jeder Summationsvektor ist nur eine Momentaufnahme des Vektors zu einem bestimmten Zeitpunkt.

Unipolare Extremitätenableitung nach Goldberger

Die Extremitätenableitungen nach Goldberger sind modifizierte unipolare Ableitungen. Bei der Ableitung einer Extremitätenelektrode gegen die Bezugselektrode, die durch Zusammenschaltung aller 3 Extremitätenelektroden entsteht, sind nur geringe Potenziale zu messen. Daher wurde die Verschaltung verändert: Es wird die differente Extremitätenelektrode gegen den Zusammenschluss der beiden anderen Extremitätenelektroden abgeleitet. Hierdurch entsteht ein höheres Potenzial („augmented voltage", aV) als in einer Ableitung gegen eine einfache indifferente Elektrode. So bedeutet aVR, dass linker Arm (L) und linker Fuß (F) zusammengeschaltet sind (➔ Abb. 8.17). Durch diese Art der Zusammenschaltung entstehen Projektionen, die gegenüber den Einthoven-Ableitungen um 30° gedreht sind, also gerade zwischen den Projektionslinien der Einthoven-Ableitungen liegen. Es wird aber keine neue Projektionsebene erschlossen.

Brustwandableitungen

Horizontalebene Die Extremitätenableitungen können nur die frontale Projektion des Integralvektors erfassen. Diese Projektionsebene kann man sich vorstellen, wenn man das Schattenbild betrachtet, das bei Beleuchtung von vorn auf eine Wand hinter dem Patienten geworfen wird. Durch die Brustwandableitungen wird die 3. Dimension, die Horizontalebene, erschlossen. Diese Projektionsebene entspricht dem Schatten-

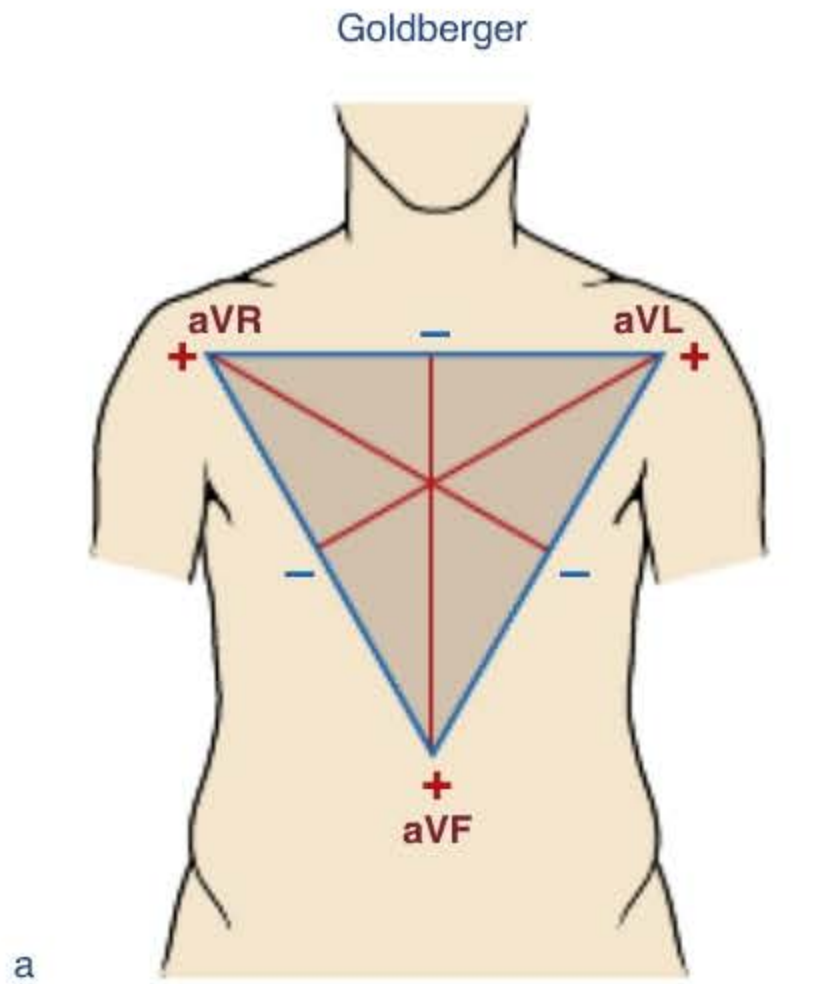


Abb. 8.17 EKG-Ableitung nach Goldberger.
a Ableitlinien der unipolaren Extremitätenableitung.
b Verschaltungen der Messpunkte.

bild, das bei Beleuchtung von oben auf dem Boden zu sehen ist. Durch die frontale und die horizontale Projektionsebene ist auch der Verlauf des Vektors in der Sagittalebene definiert, sodass für die Sagittalebene keine zusätzliche Ableitung benötigt wird.

Wilson-Ableitung In ➤ Abb. 8.18 sind die Ableitbedingungen für die unipolare Brustwandableitung nach Wilson definiert. Wesentlich ist dabei das Erfassen der noch fehlenden horizontalen Projektionsebene. Hierdurch wird der Verlauf des Vektors in anterior-posteriorer Richtung und umgekehrt erfasst. Durch die Brustwandableitungen nach Wilson wird besonders die Vorderseite des Herzens erfasst (➤ Abb. 8.18).

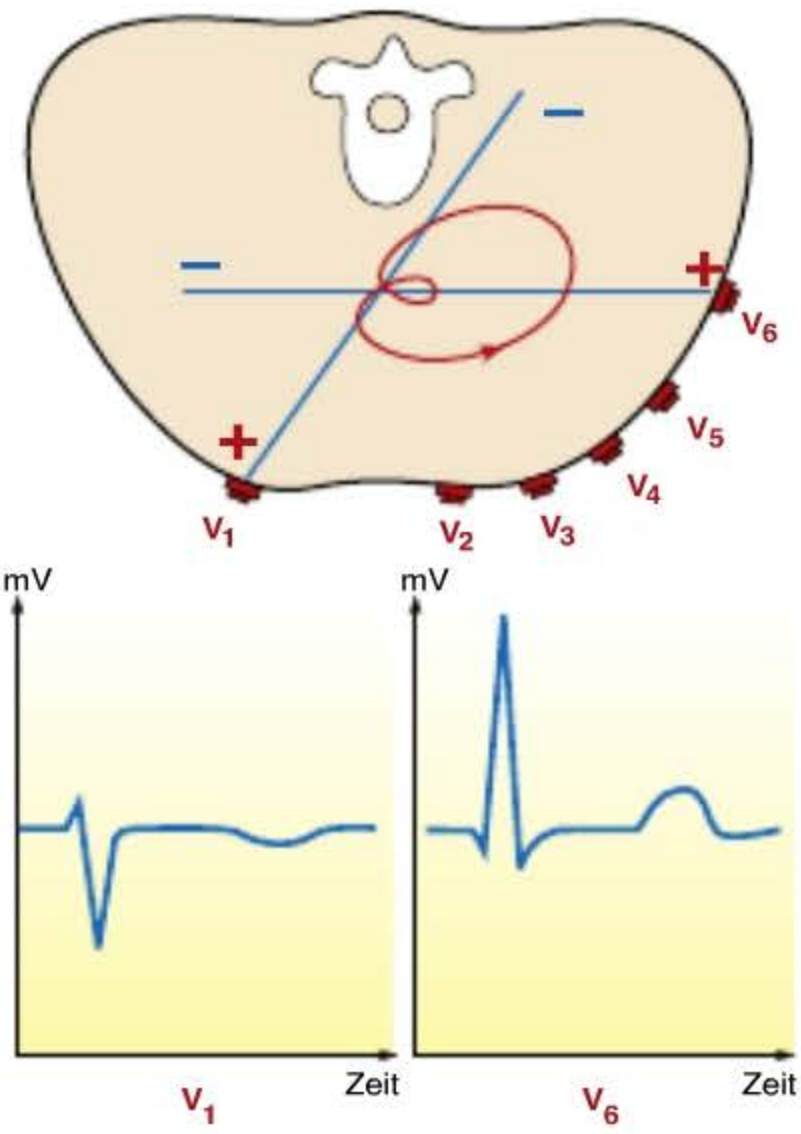


Abb. 8.18 EKG-Ableitung nach Wilson. Schnitt durch den Thorax in der horizontalen Projektionsebene. Es sind die differenten Ableitstellen am Thorax gezeigt. Der positive Pol liegt jeweils bei der differenten Elektrode. Bezugselektrode ist die Zusammenschaltung der Extremitätenelektroden über einen hohen Widerstand. Die Ableitungen V_1 und V_6 sind beispielhaft gezeigt. Ein Ausschlag nach oben entsteht, wenn der Momentanvektor zur Ableitstelle hinzeigt und umgekehrt. Die Vektorschleife in der Mitte des Bilds zeigt, dass der Vektor seine Lage nicht nur in der Frontalebene (➤ Abb. 8.16, Spalte b), sondern auch in der Horizontalebene während jeder Herzaktion laufend verändert.

Nehb-Ableitung Wenn detailliertere Informationen über die Herzhinterwand benötigt werden, z. B. bei Verdacht auf Hinterwandinfarkt, kann eine Ableitung nach Nehb vorgenommen werden. Die Elektrodenlage bei dieser bipolaren Ableitung ist in ➤ Abb. 8.19 dargestellt. Wie bei der Ableitung nach Wilson wird die horizontale Projektionsebene getroffen.

103 Fall: EKG-Auswertung

Analyse des EKG

Lagetypen

Die frontale Projektion des QRS-Komplexes kann zur Bestimmung der Herzachse verwendet werden. Die Richtung des größten Summenvektors gibt die **elektrische Herzachse** an. Sie stimmt häufig mit der anatomischen Herzachse überein, sodass hieraus Rückschlüsse auf die Herzlage möglich sind,

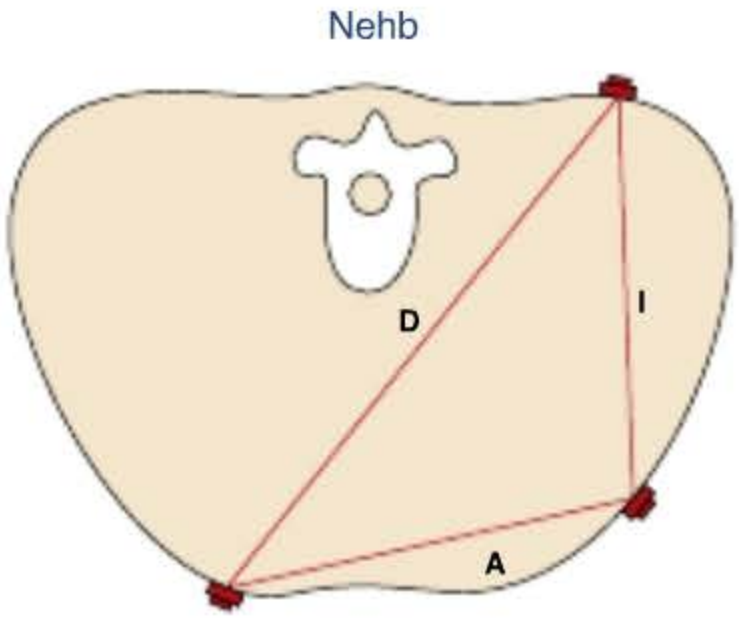


Abb. 8.19 EKG-Ableitung nach Nehb. Ableitstellen am Thorax bei der bipolaren Ableitung nach Nehb. D = dorsal, A = anterior, I = inferior.

z. B. auf das Vorliegen einer Rechtsherz- oder Linksherzhypertrophie. Die elektrische Herzachse kann anhand von 2 Extremitätenableitungen (Einthoven oder Goldberger) konstruiert werden (➤ Abb. 8.16). Die möglichen Lagetypen sind mit den typischen Ableitungen in ➤ Abb. 8.20 gezeigt. Bezugspunkt ist die Horizontallinie (0°).

MERKE

Die Winkelabweichung von der Horizontallinie bestimmt den Lagetyp.

Klinik Lagetypen

Physiologische Abweichungen Nicht jede Abweichung vom Indifferenztyp (30–60°) ist pathologisch. So werden ein Steiltyp bei jugendlichen Asthenikern (Längslage des Herzens) und ein Linkstyp bei Schwangeren (Querlage des Herzens) beobachtet.

Rechts- oder Linkstyp und überdrehter Linkstyp Diese Lagetypen können Ausdruck einer Rechts- bzw. Linksherzhypertrophie sein. Ursache eines Rechtstyps kann ein chronisch erhöhter Widerstand im kleinen Kreislauf sein. Dementsprechend kann ein Linkstyp durch einen hohen Widerstand im großen Kreislauf oder eine Stenose der Aortenklappe bedingt sein.

Klinik Extrasystolen, Vorhof- und Kammerflimmern und -flattern

Retrograde Vorhoferregung Wenn eine Erregung des Herzens nicht im Sinusknoten entsteht, ist das EKG verändert. Beginnt die Erregung im Bereich des AV-Knotens, kommt es zu einer retrograden Erregung der Vorhöfe. Hierbei kann eine negative P-Welle sichtbar sein, wenn sie nicht in den QRS-Komplex fällt. Der Kammerkomplex QT bleibt unverändert. Solche Veränderungen können sowohl bei einem Ausfall des Sinusknotens (AV-Rhythmus) als auch bei irregulären Herzschlägen, Extrasystolen, auftreten, soweit sie in den Vorhöfen entstehen.

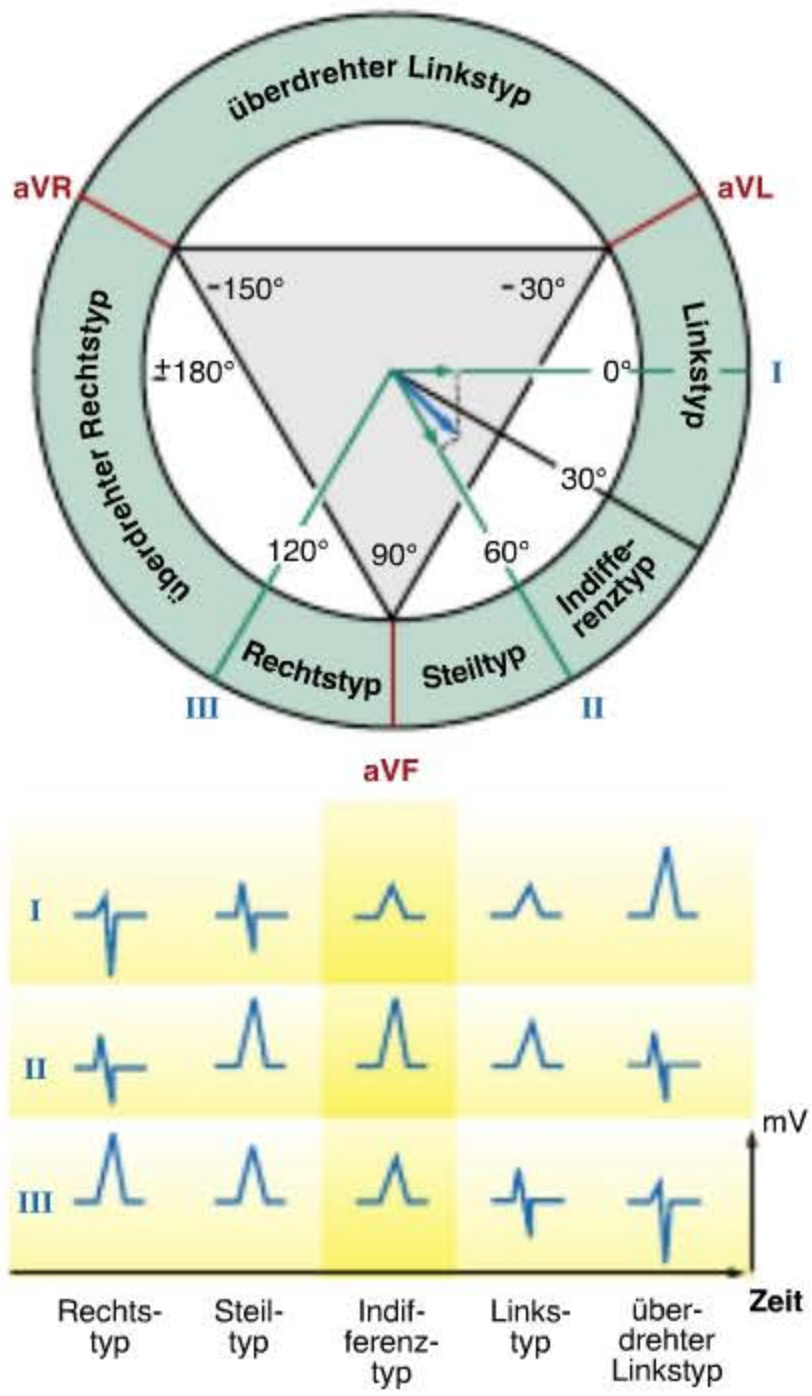


Abb. 8.20 Cabrera-Kreis. Vektorkonstruktion der Lagetypen des Herzens mithilfe des Cabrera-Kreises. Die Ableitlinien nach Einthoven sind parallel verschoben, sodass der Ursprung der Vektoren im Kreismittelpunkt liegt. Der Summationsvektor (blauer Pfeil) lässt sich aus 2 R-Zacken, wie für den Indifferenztyp gezeigt (grüne Pfeile), und sonst aus 2 QRS-Komplexen konstruieren.

Vorhofflimmern und Vorhofflattern Eine unkoordinierte Erregung des Myokards führt zu lokalen Kontraktionen, die je nach Frequenz als Flattern (250–350/min) oder Flimmern (> 350/min) bezeichnet werden. Die Pumpfunktion des Myokards ist dabei zwar aufgehoben, die hämodynamischen Konsequenzen sind jedoch relativ gering, da die Vorhofkontraktion nur für einen kleineren Teil der Ventrikelfüllung verantwortlich ist. Im EKG erscheinen statt der P-Zacke unregelmäßige, wechselnde Potenzialschwankungen hoher Frequenz (➤ Abb. 8.21a). Die Ausbreitung des Vorhofflimmerns auf die Ventrikel wird durch die lange Überleitungszeit des AV-Knotens verhindert. In unregelmäßigen Abständen wird der AV-Knoten jedoch durch das Flimmern erregt, sodass eine absolute Arrhythmie entsteht, also völlig unregelmäßige Ventrikelkontraktionen.

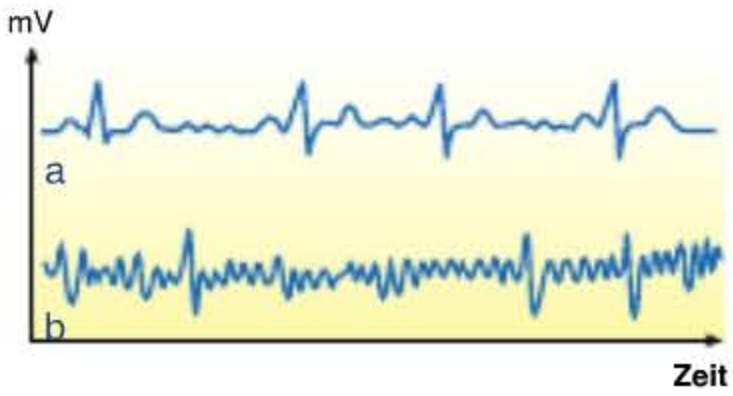


Abb. 8.21 Vorhof- und Kammerflimmern.
a Vorhofflimmern mit absoluter Arrhythmie.
b Kammerflimmern.

Kammerflattern und Kammerflimmern Bei Kammerflattern oder -flimmern verlaufen die Kontraktionen der einzelnen Muskelfasern des Ventrikels unkoordiniert. Das Herz wirft kein Blut aus, es besteht also funktionell ein Herzstillstand. Kammerflattern und Kammerflimmern sind lebensbedrohliche Rhythmusstörungen. Im EKG treten beim Kammerflattern und -flimmern anstelle der R-Zacke unregelmäßige, wechselnde Potenzialschwankungen von hoher Frequenz (➤ Abb. 8.21b) auf. Ursache des Kammerflimmerns ist zum einen das Auftreten von ektopischen (außerhalb des Sinusknotens entstehenden) Automatiezentren und zum anderen das Kreisen der Erregung. Eine **kreisende Erregung** („re-entry"), also ein Wiedereintritt der Erregung an einer Stelle, die normal noch refraktär ist, kommt durch das Zusammenwirken einer verkürzten Refraktärzeit und einer verminderten Leitungsgeschwindigkeit zustande. Hierdurch kann sich ein Kammerflimmern laufend weiter aufrechterhalten. Auslöser des Kammerflimmerns kann eine myokardiale Hypoxie (Herzinfarkt), eine Intoxikation oder auch ein starker Stromstoß (Elektrounfall) sein. Hierbei ist ein Moment im Herzzyklus besonders anfällig: Diese „vulnerable Phase" liegt am Ende der Systole in der aufsteigenden Flanke der T-Welle des EKG. In diese Zeit fällt die relative Refraktärphase mancher Herzmuskelfasern, während andere noch unerregbar sind, sodass die Erregung zu kreisen beginnen kann.

Kammerflimmern wird durch **elektrische Defibrillation** therapiert. Hierbei wird das gesamte Herz durch einen starken Stromstoß, der über aufgelegte großflächige Elektroden verabreicht wird, synchron depolarisiert. Es soll dadurch eine gemeinsame Erregung und Refraktärität aller Herzmuskelfasern erreicht werden. Bis zur Bereitstellung eines Geräts zur Defibrillation muss ein Minimalkreislauf durch äußere Herzmassage zusammen mit künstlicher Beatmung aufrechterhalten werden.

Beziehung zwischen EKG und Herzmechanik

Die Zusammenhänge zwischen elektrischer Erregung und Herzmechanik sind in ➤ Abb. 8.22 gezeigt. Es ist ersichtlich, dass die elektrischen Ereignisse (Vorhoferregung, Ventrikelerregung, Rückgang der Erregung) jeweils den mechanischen vorangehen. Prinzipiell sind die Abläufe im linken und im rechten Herzen identisch. Der Unterschied liegt im wesentlich geringeren Druck, den der rechte Ventrikel entwickelt.

104 Fall: EKG und Fahrradergometrie

8.1.3 Mechanik der Herzaktion

R. Rettig, W. Kuschinsky

Anatomische Voraussetzungen

Arbeitsmyokard, Erregungsbildungs- und -leitungssystem Das **Arbeitsmyokard** besteht aus quergestreiften Muskelzellen, den Kardiomyozyten. Es handelt sich um ein- oder nicht selten zweikernige Zellen, die verzweigt sind und Verbindungen zu zahlreichen Nachbarzellen aufnehmen können. Die Kardiomyozyten sind über sog. Glanzstreifen (Disci intercalares) mechanisch fest miteinander verbunden. Im Bereich der Glanzstreifen sorgen zahlreiche Gap Junctions für eine elektrische Koppelung zwischen den Zellen (funktionelles Synzytium) und ermöglichen so die koordinierte Kontraktion und Erschlaffung des gesamten Zellverbandes (Arbeitsmyokard).

Die Zellen des **Erregungsbildungs- und -leitungssystems** sind hoch spezialisierte Kardiomyozyten, die in der Lage sind, spontan Erregungen zu generieren bzw. einen für die Pumpfunktion optimalen Erregungsablauf innerhalb des Herzens zu gewährleisten.

Herzklappen Die Herzklappen ermöglichen eine gerichtete Blutbewegung. Sie üben also eine **Ventilfunktion** aus. Die Klappen werden passiv durch die Druckunterschiede zwischen den jeweiligen vor- und nachgeschalteten Hohlräumen (➤ Tab. 8.2) geschlossen und geöffnet:

- Die **Atrioventrikularklappen** (AV-Klappen) liegen als Bikuspidal- (Mitral-) bzw. Trikuspidalklappe in der Ventilebene des Herzens. Während der Systole verhindern sie, dass Blut in die Vorhöfe zurückströmt.
- Die **Pulmonal- und Aortenklappen** (Semilunarklappen) verhindern den Rückstrom in die Ventrikel während der Diastole.

Phasen des Herzzyklus

Systole und Diastole

Ein Herzzyklus besteht aus einer Kontraktionsphase (Systole) und einer Erschlaffungsphase (Diastole). Die Systole wird in eine Anspannungs- und Austreibungsphase, die Diastole in eine Entspannungs- und Füllungsphase unterteilt (➤ Abb. 8.23). Die Aktionsphasen des Herzens werden durch das Öffnen und Schließen der Herzklappen begrenzt. Die folgende Beschreibung der Aktionsphasen des Herzens bezieht sich auf das linke Herz. Das rechte Herz durchläuft im Prinzip die gleichen Aktionsphasen, allerdings bei deutlich niedrigeren Drücken.

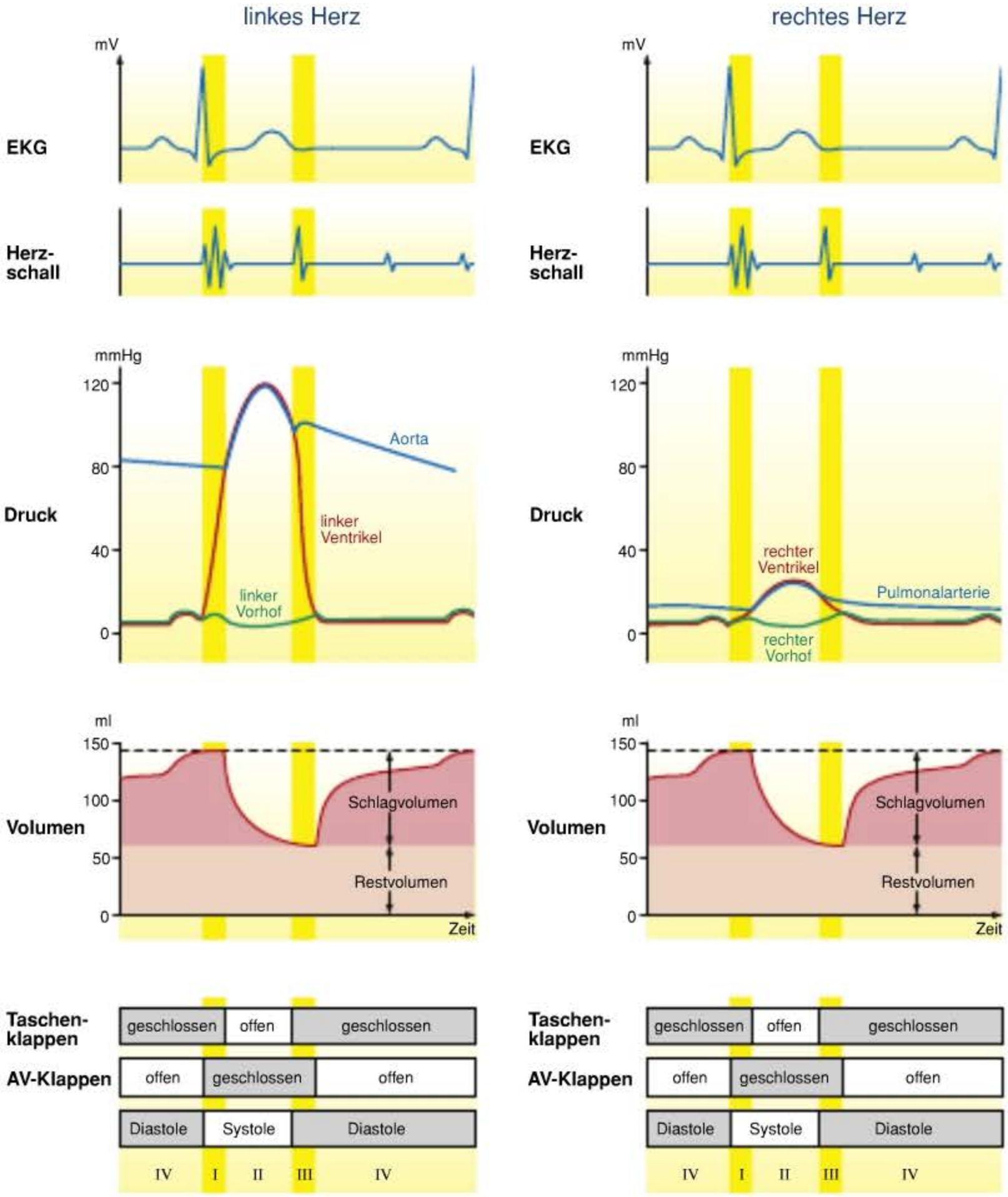


Abb. 8.22 Zusammenhang zwischen EKG, Herzschall und Herzmechanik. Einzelheiten s. zugehörige Kapitel. I–IV (ganz unten) = Aktionsphasen des Herzens, I = Anspannungsphase, II = Austreibungsphase, III = Entspannungsphase, IV = Füllungsphase.

MERKE

Die Kontraktion des Arbeitsmyokards wird als Systole, die Erschlaffung als Diastole bezeichnet.

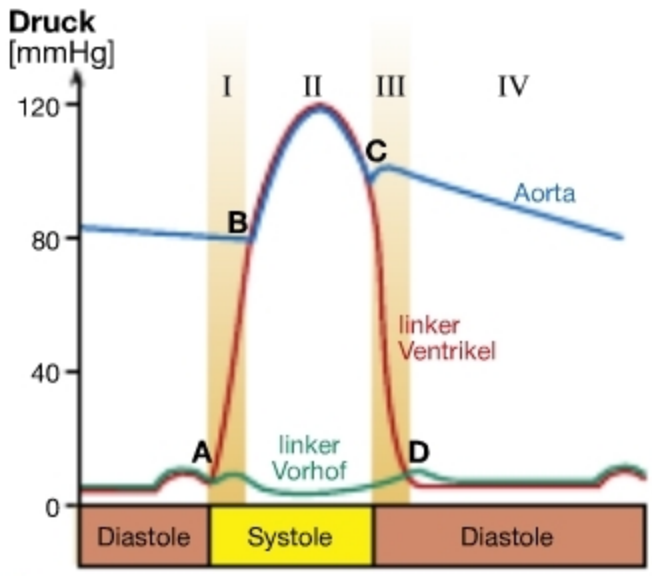
Anspannungsphase

Die Anspannungsphase – und damit die Systole – beginnt mit dem Schließen der Mitralklappe, wenn infolge der isovolumetrischen Kontraktion der Ventrikelmuskulatur der Druck im linken Ventrikel denjenigen im linken Vorhof übersteigt (A in ➤ Abb. 8.23). Zu diesem Zeitpunkt ist der Druck in der Aorta noch wesentlich höher als der Druck im linken Ventrikel, sodass die Aortenklappe geschlossen ist. Während der Anspannungsphase steigt der Druck im linken Ventrikel bei gleichbleibendem Blutvolumen steil an. Die isovolumetrische Kontraktion des Herzmuskels entspricht der isometrischen Kontraktion des Skelettmuskels (➤ Abb. 8.24, s. a. ➤ Kap. 4.2.2). Die Be-

Tab. 8.2 Systolische und diastolische Drücke in den Herzvorhöfen und -ventrikeln sowie in der A. pulmonalis und in der Aorta.

Ort	Druck in der Systole [mmHg]	Druck in der Diastole [mmHg]
rechter Vorhof*	5	3
rechter Ventrikel	22	4
A. pulmonalis	22	10
linker Vorhof*	8	4
linker Ventrikel	120	7
Aorta	120	80

* Die für die Vorhöfe angegebenen Werte beziehen sich auf die Vorhofsystole bzw. -diastole und nicht wie die anderen Werte auf die Ventrikelsystole bzw. -diastole. Die Vorhofsystole findet in der späten Ventrikeldiastole statt.



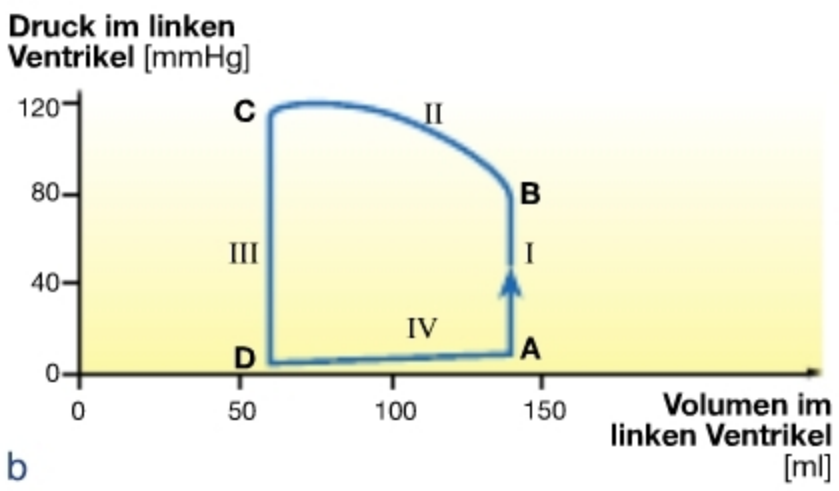


Abb. 8.23 Druckverlauf im linken Ventrikel während des Herzzyklus. Im oberen Teil der Abbildung sind zusätzlich die Druckverläufe in der Aorta und im linken Vorhof dargestellt; A = AV-Klappen (Segelklappen) werden geschlossen, B = Aortenklappen (Taschenklappen) werden geöffnet, C = Aortenklappen werden geschlossen, D = AV-Klappen werden geöffnet, I = Anspannungsphase, II = Austreibungsphase, III = Entspannungsphase, IV = Füllungsphase.

zeichnung *isometrisch* wäre für die Kontraktion des Herzens in der Anspannungsphase nicht korrekt, da der Hohlmuskel Herz seine Konfiguration während der Kontraktion geringfügig ändert. Er nähert sich der Kugelform, wobei einzelne Herzmuskelzellen gedehnt und andere verkürzt werden.

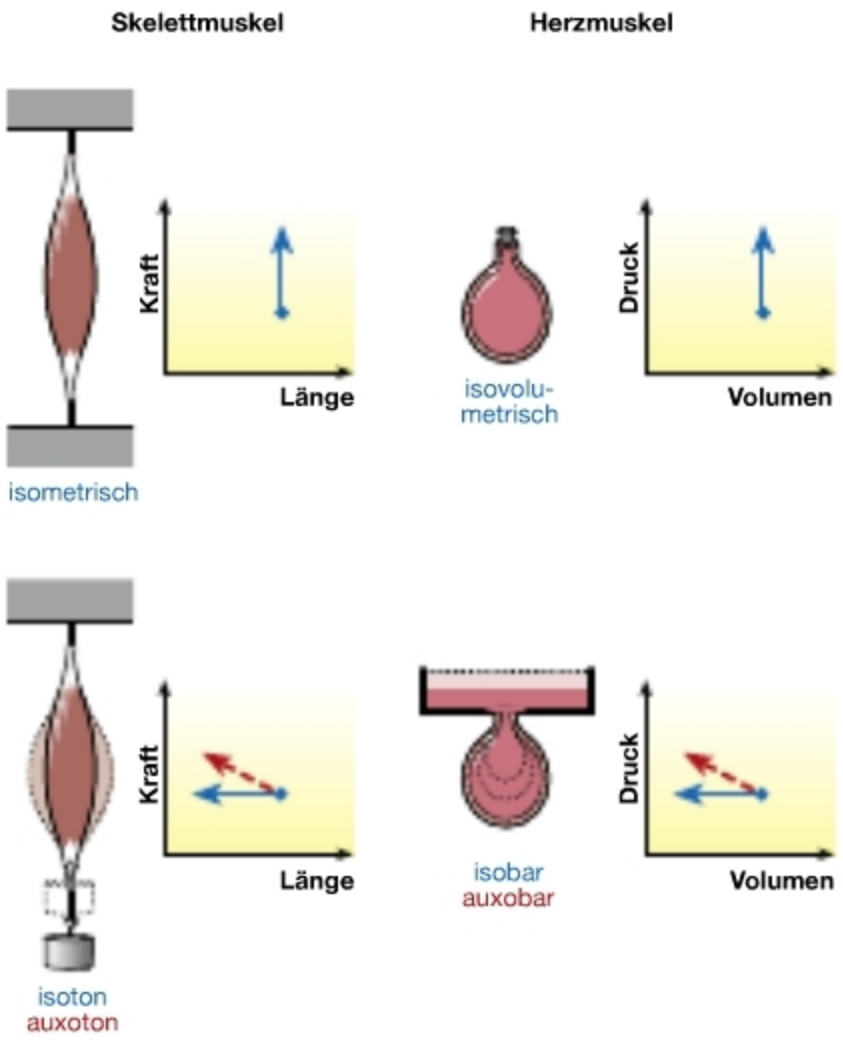


Abb. 8.24 Analoge Kontraktionsformen von Skelett- und Herzmuskel. Während des Herzzyklus führt das Herz zunächst eine isovolumetrische Kontraktion (Anspannungsphase) aus, die in eine auxobare Kontraktion (Austreibungsphase) übergeht. Der Kontraktionsablauf des Herzens während des Herzzyklus entspricht einer Unterstützungskontraktion (siehe Abschnitt Druck-Volumen-Diagramm).

MERKE

Anspannungsphase: isovolumetrische Kontraktion, schneller Druckanstieg im Ventrikel bei geschlossenen Klappen

Austreibungsphase

Druckverhältnisse Wenn der Druck im linken Ventrikel den Druck in der Aorta übersteigt, öffnet sich die Aortenklappe (B in ➤ Abb. 8.23) und es beginnt die Austreibungsphase. Dies ist normalerweise bei einem Aortendruck von ca. 80 mmHg der Fall. Während der Austreibungsphase erreicht der Ventrikeldruck ein Maximum von ca. 120 mmHg, um noch vor Beginn der Diastole wieder abzunehmen. Die Wandspannung des Ventrikels erreicht bereits in der Anspannungsphase ihr Maximum und kann danach nicht weiter zunehmen. Der Druckanstieg zu Beginn der Austreibungsphase beruht daher im Wesentlichen auf einer Abnahme des Ventrikelradius. Nach dem Laplace-Gesetz, s. ➤ Kap. 8.2.1 (der Innendruck ist proportional zur Wandspannung und indirekt proportional zum Radius), steigt der Druck in einem dehnbaren Hohlkörper bei gleichbleibender Wandspannung, wenn der Radius abnimmt.

Tab. 8.3 Dauer von Systole und Diastole bei verschiedenen Herzfrequenzen.

Herzfrequenz [min^{-1}]	Dauer der Systole [s]	Dauer der Diastole [s]
70	0,28	0,58
140	0,26	0,17

Schlagvolumen Während der Austreibungsphase kontrahieren sich die Ventrikel auxobar (auxo = Zunahme, bar = Druck; ➤ Abb. 8.24) und werfen dabei unter Ruhebedingungen jeweils ein Schlagvolumen von ca. 80 ml aus. Da sie im selben Kreislauf hintereinandergeschaltet sind, beträgt das bei jeder Herzaktion vom Herzen insgesamt geförderte Volumen 80 und nicht etwa 160 ml. Während der Austreibungsphase wird das Schlagvolumen anfänglich sehr schnell ausgeworfen (etwa 60% im ersten Viertel). Dadurch – und weil die Diastole bedeutend stärker verkürzt wird als die Systole (➤ Tab. 8.3) – ist bei höheren Herzfrequenzen noch eine hohe Auswurfleistung möglich.

Ejektionsfraktion Das Schlagvolumen von ca. 80 ml entspricht etwa 60% des enddiastolischen Füllungsvolumens. Der Quotient aus Schlagvolumen und enddiastolischem Füllungsvolumen wird als Ejektionsfraktion (von engl. „ejection fraction" = Auswurffraktion) bezeichnet und beträgt demnach normalerweise ca. 0,6. Die Ejektionsfraktion ist in der Klinik ein wichtiger Parameter zur Beurteilung der Pumpfunktion des Herzens.

MERKE

Austreibungsphase: auxobare Kontraktion, schnelle Austreibung vor allem während des ersten Viertels der Phase

8

Entspannungsphase

Die Austreibungsphase endet, wenn infolge der Erschlaffung der Ventrikelmuskulatur der Druck im linken Ventrikel unter denjenigen in der Aorta abfällt (C in ➤ Abb. 8.23). Die Aortenklappe wird geschlossen und es beginnt die Entspannungsphase. In dieser Phase sind, ähnlich wie in der Anspannungsphase, alle Klappen geschlossen. Die Entspannung erfolgt also isovolumetrisch. Im Gegensatz zum Druck in der Aorta, der normalerweise nicht unter ca. 80 mmHg abfällt, sinkt der Druck im linken Ventrikel während der Entspannungsphase rasch auf wenige mmHg und unterschreitet schließlich den Druck im inzwischen gefüllten linken Vorhof (D in ➤ Abb. 8.23).

MERKE

Entspannungsphase: isovolumetrische Entspannung, schneller Druckabfall bei geschlossenen Klappen

Füllungsphase

Durch den Druckgradienten zwischen linkem Vorhof und linkem Ventrikel wird die Mitralklappe geöffnet (D in ➤ Abb. 8.23) und es beginnt die Füllungsphase des Ventrikels. Bei einer normalen Herzfrequenz von 60–80 Schlägen pro Minute ist der Ventrikel nach dem ersten Viertel der Füllungsphase bereits zu ca. 80% gefüllt. Durch die rasche Ventrikelfüllung während der frühen Füllungsphase kann auch bei hohen Herzfrequenzen – wenn die Diastole stark verkürzt ist (➤ Tab. 8.3) – ein ausreichendes enddiastolisches Volumen erzielt werden.

MERKE

Füllungsphase: schnelle Füllung durch den Ventilebenenmechanismus, vor allem während des ersten Viertels der Phase

Mechanismen der Ventrikelfüllung Die rasche Füllung der Ventrikel während der frühen Diastole beruht vor allem auf dem sog. **Ventilebenenmechanismus** (➤ Abb. 8.25). Die Ventilebene ist eine gedachte Ebene im Bereich der Vorhof-Kammer-Grenze, in der sich die AV-Klappen befinden. Während der Ventrikelsystole wird diese Ebene durch die Kontraktion der Ventrikelmuskulatur in Richtung auf die Herzspitze verschoben. Dadurch werden die Vorhöfe gedehnt, und es entsteht ein Sog, welcher die Vorhoffüllung begünstigt. Während der folgenden Diastole wird die Ventilebene aufgrund elastischer Rückstellkräfte in ihre Ausgangsposition, die sie vor Beginn der Systole innehatte, zurückverlagert. Dabei sind die AV-Klappen (Ventile) geöffnet, sodass sich der entspannte Ventrikel quasi über das in den Vorhöfen befindliche Blut stülpt. Der Ventrikel wird demnach gefüllt, ohne dass das zur Füllung benötigte Blut dabei bewegt werden muss.

Demgegenüber leistet die gegen Ende der Ventrikeldiastole stattfindende aktive Kontraktion der Vorhöfe **(Vorhofsystole)** nur einen geringen Beitrag von ca. 20% zur Ventrikelfüllung. Ein Ausfall der Vorhofsystole (z. B. bei Vorhofflimmern) beeinträchtigt die Pumpfunktion des Herzens unter Ruhebedingungen daher kaum.

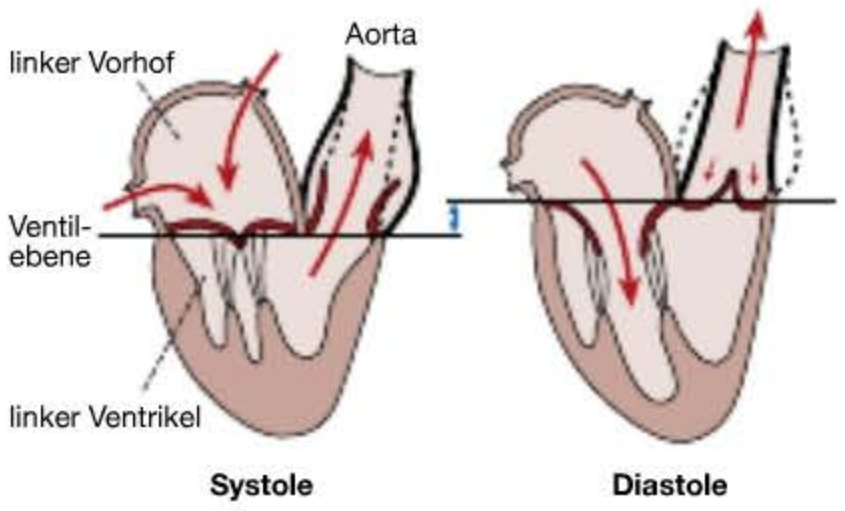


Abb. 8.25 Ventilebenenmechanismus. Durch die Kontraktion der Ventrikelmuskulatur wird die Vorhof-Kammer-Grenze mit den AV-Klappen (Ventilebene) zur Herzspitze hin verschoben. Während der Diastole schiebt sich die Ventilebene über das Blut in den Vorhöfen, sodass sich die Ventrikel mit Blut füllen, ohne dass das Blut dazu bewegt werden muss.

Klinik Behinderung der Ventrikelfüllung
Zu einer Behinderung der Ventrikelfüllung und einer dadurch bedingten Beeinträchtigung der Pumpfunktion des Herzens kann es kommen, wenn sich z. B. im Rahmen einer Entzündung ein mehr oder weniger großes Flüssigkeitsvolumen in der Perikardhöhle (Perikarderguss) ansammelt.

Druck-Volumen-Diagramm

In Analogie zur grafischen Darstellung der Arbeit des Skelettmuskels in einem Längen-Spannungs-Diagramm (➤ Kap. 4.2.2) kann die vom Herzen während einer Herzaktion geleistete Arbeit in einem Druck-Volumen-Diagramm dargestellt werden. In einem solchen Diagramm werden die in jedem Moment der Herzaktion vorkommenden Volumina gegen die gleichzeitig auftretenden Drücke aufgetragen. ➤ Abb. 8.26 zeigt ein Druck-Volumen-Diagramm für den linken Ventrikel.

Ruhedehnungskurve Grundlage des Diagramms ist die am entspannten Ventrikel aufgenommene Ruhedehnungskurve. Sie ergibt sich aus dem Druck, der aufgebracht werden muss, um ein bestimmtes Füllungsvolumen zu erzielen. Der Verlauf der Kurve zeigt, dass die Dehnbarkeit des Ventrikels mit zunehmendem Füllungsvolumen abnimmt (die Kurve wird steiler). Ausgehend von der Ruhedehnungskurve kann jede Kontraktion des Herzens dargestellt werden. Die Extreme wären eine rein isovolumetrische oder eine rein isobare Kontraktion (➤ Abb. 8.24). Die bei solch extremen Kontraktionen erreichten Maxima-Kurven sind in ➤ Abb. 8.26 grün dargestellt (isovolumetrische und isobare Maxima).

Unterstützungsmaxima Bei jeder Herzaktion führt der Herzmuskel eine modifizierte Unterstützungskontraktion aus, d. h., er kontrahiert sich zuerst isovolumetrisch (Anspannungsphase, Phase I in ➤ Abb. 8.23) und dann auxobar (Austreibungsphase, Phase II in ➤ Abb. 8.23). Die Kurve der Unterstützungsmaxima hängt beim Herzen vom enddiastolischen Volumen ab. Sie lässt sich konstruieren, indem man den Punkt auf der Ruhedehnungskurve, der dem enddiastolischen Volumen entspricht, durch eine senkrechte Linie mit der Kurve der isovolumetrischen Maxima und durch eine waagrechte Linie mit der Kurve der isobaren Maxima verbindet (➤ Abb. 8.26). Die direkte Verbindung zwischen den Schnittpunkten der beiden Linien mit der jeweiligen Maximakurve entspricht in etwa der Kurve der Unterstützungsmaxima, welche annähernd linear verläuft. Für jeden Punkt der Ruhedehnungskurve existiert also eine eigene Kurve der Unterstützungsmaxima, während die Kurven der isovolumetrischen und der isobaren Maxima für die gesamte Ruhedehnungskurve gelten.

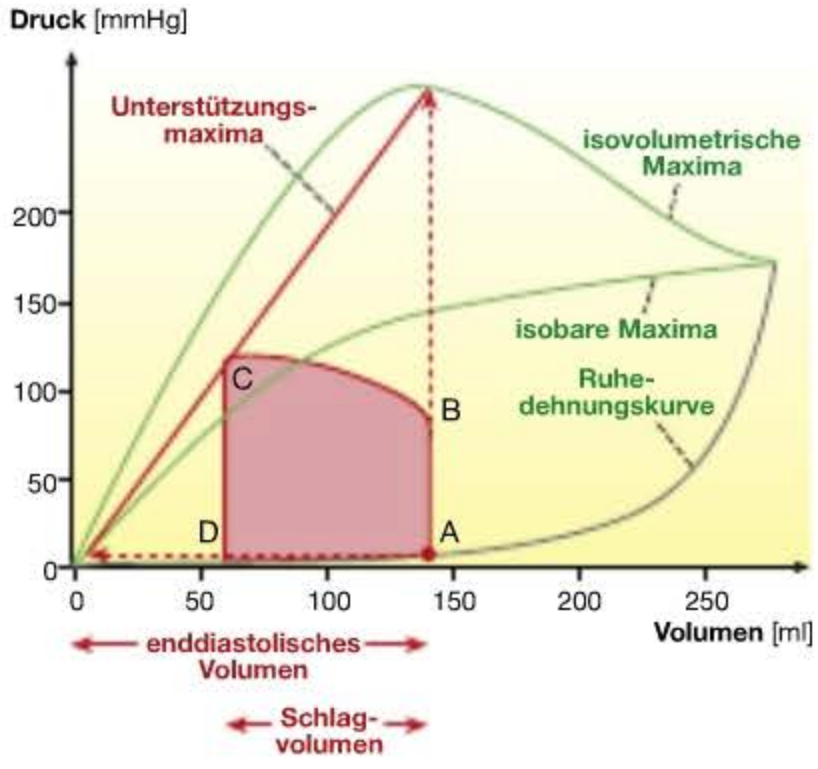


Abb. 8.26 Druck-Volumen-Diagramm des linken Ventrikels. Die markierte Fläche (A-B-C-D) entspricht der vom Herzen geleisteten Druck-Volumen-Arbeit. Weitere Erläuterungen siehe Text.

MERKE
Das Herz führt bei jedem Zyklus eine Unterstützungskontraktion aus.
105 Text: Unterstützungskontraktion

Regulation der Herztätigkeit

Die Auswurfleistung des Herzens muss ständig an wechselnde Belastungen angepasst werden. Hierfür stehen mit dem Frank-Starling-Mechanismus (nach Otto Frank und Ernest Henry Starling) und dem vegetativen Nervensystem zwei unterschiedliche Mechanismen zur Verfügung. Der Frank-Starling-Mechanismus dient hauptsächlich der gegenseitigen Anpassung der Auswurfleistungen beider Ventrikel. Dagegen wird die Auswurfleistung bei körperlicher Arbeit vor allem über eine Aktivierung des Sympathikus gesteigert.

Frank-Starling-Mechanismus

Der Frank-Starling-Mechanismus beschreibt den Zusammenhang zwischen der Vorlast und dem Schlagvolumen des Herzens.

Vorlast (Preload) Die Vorlast des Herzens kann in Analogie zur Vordehnung eines Skelettmuskels zu Beginn einer Kontraktion gesehen werden. Sie ist durch das enddiastolische Füllungsvolumen und den enddiastolischen Druck gekennzeichnet. In ➤ Abb. 8.26 entspricht die Vorlast Punkt A auf der Ruhedehnungskurve. Unter (patho)physiologischen Bedingungen steigt die Kontraktionskraft und damit das Schlagvolumen mit zunehmender Vorlast (Preload). So führt ein vermehrter venöser Rückstrom zum Herzen (z. B. nach dem Hinlegen) zu einer Zunahme des enddiastolischen Volumens und des enddiastolischen Drucks (Punkt A' in ➤ Abb. 8.27). Die dadurch erhöhte Kontraktionskraft resultiert in einem größeren Schlagvolumen.

Nachlast (Afterload) Bei einer Erhöhung der Nachlast (Afterload) kann das Herz über den Frank-Starling-Mechanismus ein gleichbleibendes Schlagvolumen gegen einen erhöhten arteriellen Druck auswerfen (➤ Abb. 8.28). Der Nachlast des Herzens entspricht beim Skelettmuskel das anzuhebende Ge-

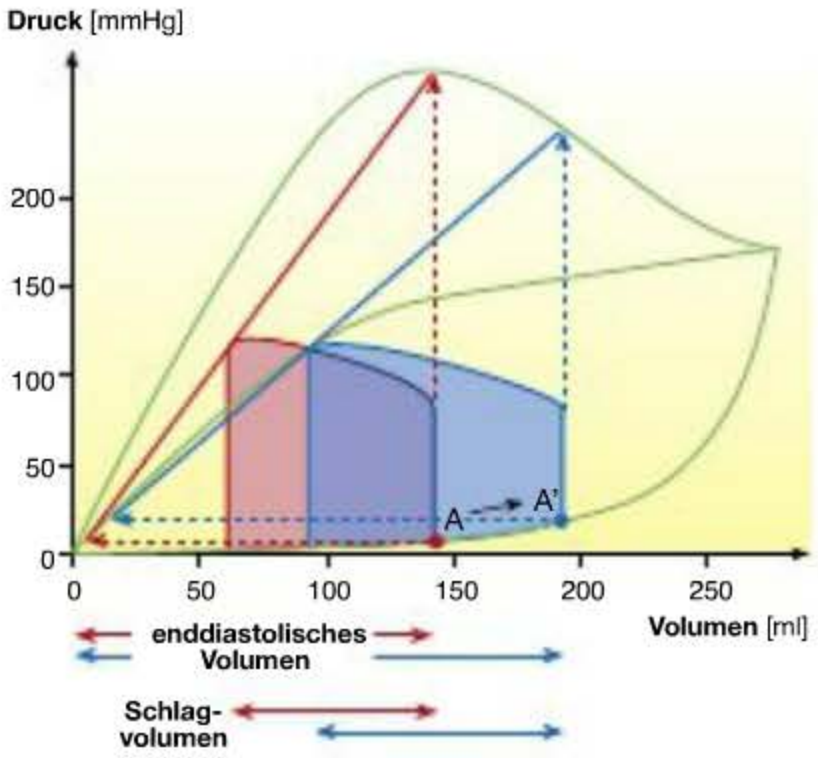


Abb. 8.27 Frank-Starling-Mechanismus bei Volumenbelastung. Bei Volumenbelastung kommt es zu einer Zunahme des enddiastolischen Volumens (A → A'). Das Herz wirft ein vergrößertes Schlagvolumen gegen einen normalen Widerstand aus.

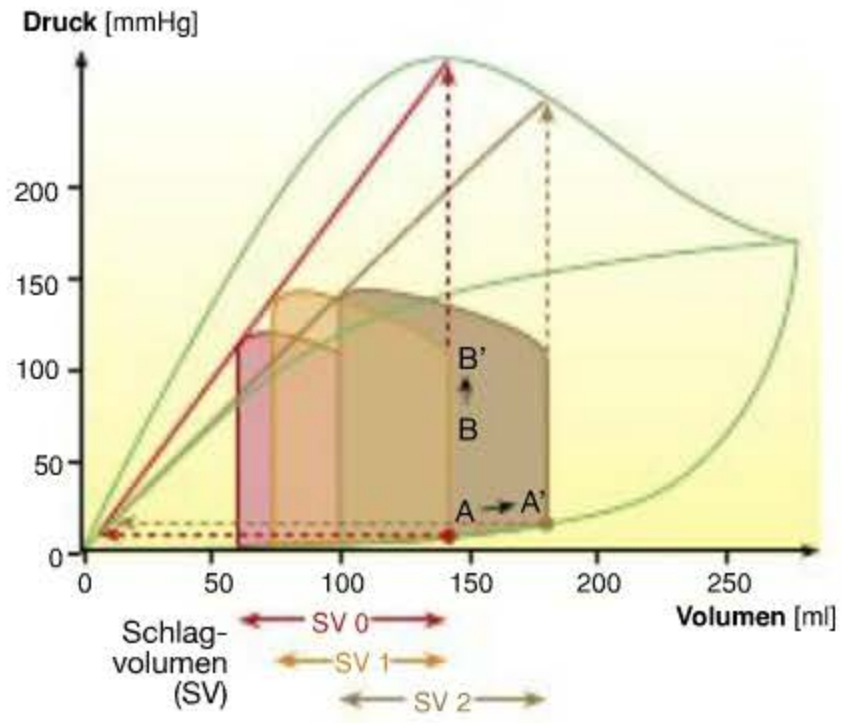


Abb. 8.28 Frank-Starling-Mechanismus bei Druckbelastung. Bei einer plötzlichen Druckerhöhung in der Aorta (B → B') wird zunächst ein verkleinertes Schlagvolumen (SV 1) ausgeworfen, sodass am Ende der Systole ein erhöhtes Restvolumen im Ventrikel verbleibt. Zusammen mit der normalen Füllung in der anschließenden Diastole resultiert daraus ein erhöhtes enddiastolisches Volumen (A → A'). Bei der folgenden Herzaktion wird, trotz des erhöhten Widerstands, ein normales Schlagvolumen (SV 2) ausgeworfen.

wicht. Sie ist durch den Druck, gegen den das Herz sein Schlagvolumen auswirft (diastolischer Druck in der Aorta bzw. der A. pulmonalis) bzw. die mit diesem Druck verbundene Wandspannung gekennzeichnet. Bei einer Erhöhung der Nachlast (Punkt B' in ➤ Abb. 8.28) ist das Schlagvolumen zunächst verkleinert (SV 1 in ➤ Abb. 8.28). Dadurch bleibt am Ende der Systole ein größeres Volumen im Ventrikel zurück, das zusammen mit dem unveränderten venösen Rückstrom während der Diastole zu einem vergrößerten enddiastolischen Volumen führt (Punkt A' in ➤ Abb. 8.28). Die nächste Herzaktion erfolgt mit gesteigerter Kontraktionskraft und es kann trotz der Druckerhöhung in der Aorta ein normales Schlagvolumen (SV 2 in ➤ Abb. 8.28) ausgeworfen werden.

MERKE

Der Frank-Starling-Mechanismus wird immer dann wirksam, wenn der Füllungsdruck der Ventrikel verändert ist. Er ermöglicht die langfristige Abstimmung der Fördermenge von rechtem und linkem Ventrikel.

Molekulare Mechanismen Die Ca^{2+}-Affinität von Troponin C und damit die Ca^{2+}-Empfindlichkeit der Myofilamente sowie die Ca^{2+}-induzierte Ca^{2+}-Freisetzung aus dem sarkoplasmatischen Retikulum hängen vom Dehnungszustand der Kardiomyozyten ab. Entgegen früheren Auffassungen spielt die Optimierung des Überlappungsbereichs zwischen Aktin- und Myosinfilamenten beim Frank-Starling-Mechanismus nur eine untergeordnete Rolle.

Sympathikus

Über den Frank-Starling-Mechanismus kann das Herzzeitvolumen auf maximal etwa das Doppelte des Ruhewertes gesteigert werden. Bei körperlicher Arbeit ist jedoch häufig eine stärkere Steigerung (auf das Drei- bis Vierfache des Ruhewertes) erforderlich, um die Muskulatur ausreichend zu versorgen. Außerdem ist das enddiastolische Volumen bei körperlicher Arbeit in der Regel nicht erhöht, sodass der Frank-Starling-Mechanismus nicht wirksam werden kann. Bei körperlicher Arbeit wird die Herzleistung also nicht über den Frank-Starling-Mechanismus angepasst, sondern über eine Aktivierung des Sympathikus (➤ Abb. 8.29). Durch die Sympathikusaktivierung werden sowohl die Herzfrequenz als auch die Kontraktionskraft des Herzens und damit das Schlagvolumen gesteigert. Während sich beim Frank-Starling-Mechanismus der Arbeitsbereich des Herzens auf der Ruhedehnungskurve ändert und die Kurve der isovolumetrischen Maxima unverändert bleibt, verschiebt sich diese Kurve unter dem Einfluss des Sympathikus nach oben (zu höheren Drücken).

Kontraktilität und Ejektionsfraktion Unter dem Einfluss des Sympathikus wird nicht nur die maximale Kraft erhöht, die der Herzmuskel erzeugt, sondern auch die Geschwindigkeit der Kraftentwicklung **(positiv inotrope Wirkung).** Dadurch steigt der Druck im Ventrikel während der Systole schneller an. Die maximale Druckanstiegsgeschwindigkeit (dp/dt_{max}) während der Anspannungsphase des Ventrikels wird als Kontraktilität bezeichnet. Sie ist beim Patienten nur invasiv (Herzkatheter) messbar. In der Klinik benutzt man daher als Maß für die Kontraktilität häufig einen anderen Parameter, der nichtinvasiv (Echokardiographie) bestimmbar ist und eng mit der maximalen Druckanstiegsgeschwindigkeit korreliert, nämlich die Auswurffraktion (Ejektionsfraktion). Sie beträgt normalerweise 50–70% des enddiastolischen Volumens und ist bei Herzinsuffizienz eingeschränkt.

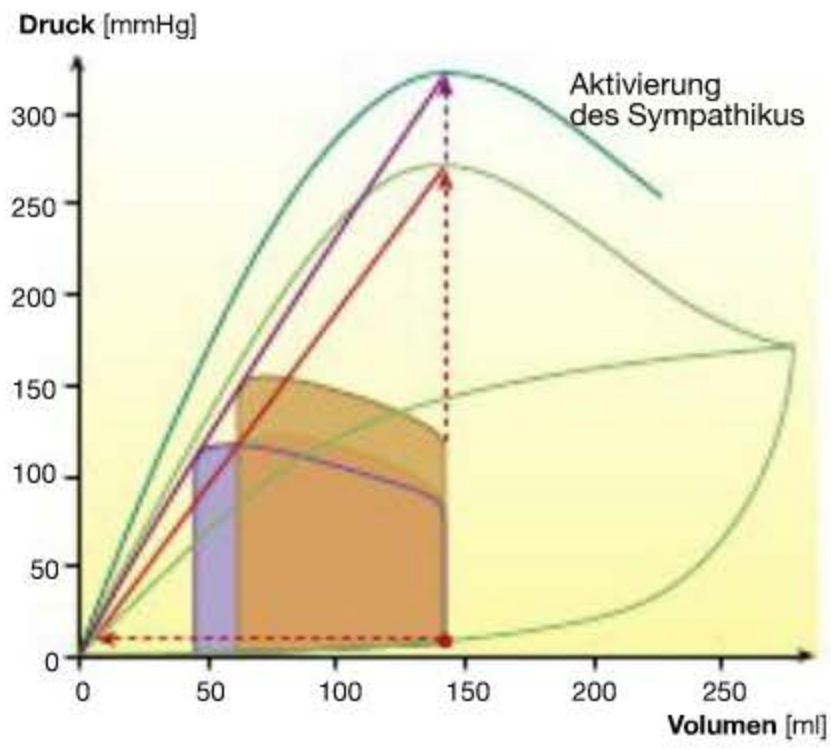


Abb. 8.29 Einfluss des Sympathikus auf die Pumpfunktion des Herzens. Die Aktivierung des Sympathikus verändert die Kurve der isovolumetrischen Maxima. Die Kurve wird steiler und es werden höhere Drücke erreicht. Ausgehend vom selben Punkt auf der Ruhedehnungskurve kann das Herz bei Sympathikusaktivierung ein höheres Schlagvolumen (blau) gegen einen normalen Widerstand oder ein normales Schlagvolumen (hellbraun) gegen einen erhöhten Widerstand auswerfen.

Relaxation Der Sympathikus fördert nicht nur die Kraftentwicklung während der Systole, sondern auch die Relaxationsgeschwindigkeit des Ventrikels während der Diastole **(positiv lusitrope Wirkung).** Die positiv lusitrope Wirkung begünstigt die diastolische Ventrikelfüllung.

Klinik Herzinsuffizienz

Eine Herzinsuffizienz liegt vor, wenn das Herz so stark geschädigt ist, dass es nicht mehr in der Lage ist, die peripheren Organe – in Ruhe oder bei Belastung – ausreichend mit Blut zu versorgen (➤ Kap. 8.2.10). Die Herzinsuffizienz ist das Spätstadium fast jeder Herzerkrankung. Man unterscheidet eine Links- und eine Rechtsherzinsuffizienz; ihre Kombination wird als Globalinsuffizienz bezeichnet. Die auffälligsten Symptome sind Folgen des Rückstaus des Blutes vor dem linken (z. B. Lungenödem) bzw. rechten Ventrikel (z. B. Venenstauung, Lebervergrößerung, Ödeme). Durch den Rückstau kommt es darüber hinaus zu einem Anstieg des diastolischen Füllungsdrucks, welcher wiederum zu einer Erhöhung des enddiastolischen Volumens führt. Insuffiziente Herzen sind deshalb in der Regel vergrößert, sodass der Frank-Starling-Mechanismus wirksam wird. Durch den Frank-Starling-Mechanismus kann zunächst eine ausreichende Förderleistung aufrechterhalten werden (Stadium der Kompensation). Im Laufe der Zeit verschlechtert sich jedoch die Mikrozirkulation in den großen Herzen, wodurch eine weitere Verschlechterung der Pumpfunktion und dadurch eine Art Circulus vitiosus (Stadium der Dekompensation) ausgelöst wird, der für die nach wie vor ungünstige Prognose der Erkrankung verantwortlich ist.

Molekulare Mechanismen Die **positiv inotrope Wirkung** des Sympathikus beruht auf einer Erhöhung der Ca^{2+}-Konzentration in den Kardiomyozyten. Am Herzen wirken Noradrenalin als Neurotransmitter an postganglionären sympathischen Nervenfasern und Adrenalin aus dem Nebennierenmark hauptsächlich über β_1-Adrenozeptoren. Die Stimulation dieser Rezeptoren führt zur Aktivierung eines heterotrimeren, stimulierenden G-Proteins. Die aktivierte α-Untereinheit des G-Proteins aktiviert ihrerseits die Adenylatcyclase, wodurch cAMP als Second Messenger gebildet wird. cAMP aktiviert die Proteinkinase A, welche ein Protein phosphoryliert, das mit dem sarkolemmalen Calciumkanal assoziiert ist. Die dadurch bedingte erhöhte Öffnungswahrscheinlichkeit der Calciumkanäle führt zu einem Anstieg der intrazellulären Ca^{2+}-Konzentration und zu einer Steigerung der Kontraktionskraft. Die Erhöhung der Öffnungswahrscheinlichkeit sarkolemmaler Calciumkanäle ist darüber hinaus auch an der sympathikusinduzierten Steigerung der Herzfrequenz **(positiv chronotrope Wirkung)** beteiligt.

Die **positiv lusitrope Wirkung** des Sympathikus geht darauf zurück, dass Ca^{2+} schneller in das sarkoplasmatische Retikulum aufgenommen wird. Die Signaltransduktionskaskade verläuft auch hier über β_1-Adrenozeptoren. Die aktivierte Proteinkinase A phosphoryliert ein Protein (Phospholamban), welches mit der Ca^{2+}-ATPase (SERCA, „sarcoplasmic and endoplasmic reticulum calcium ATPase") in der Membran des sarkoplasmatischen Retikulums assoziiert ist. Dadurch wird die Aktivität der Ca^{2+}-ATPase erhöht und die Ca^{2+}-Aufnahme in das sarkoplasmatische Retikulum beschleunigt.

Herzarbeit

Bei jeder Herzaktion leistet das Herz mechanische Arbeit, indem es Druck auf das im Herzen befindliche Blut ausübt und das Schlagvolumen beschleunigt. Man kann die Herzarbeit in die beiden Komponenten Druck-Volumen-Arbeit und Beschleunigungsarbeit unterteilen, wobei der größte Teil der gesamten Herzarbeit auf die Druck-Volumen-Arbeit entfällt.

Druck-Volumen Arbeit Die Druck-Volumen-Arbeit kann nach der Gleichung

$$\text{Arbeit} = \Delta\text{Druck} \times \Delta\text{Volumen}$$

näherungsweise berechnet werden. Sie entspricht der Fläche im Druck-Volumen-Diagramm (➤ Abb. 8.23), die während einer Herzaktion umfahren wird (Eckpunkte A – B – C – D). Setzt man für den mittleren Druck im linken Ventrikel während der Austreibungsphase (B nach C in ➤ Abb. 8.23) 100 mmHg und während der Füllungsphase (D nach A in ➤ Abb. 8.23) 7 mmHg ein, so ergibt sich eine mittlere Druckänderung (ΔDruck) von 93 mmHg (= 12 400 Pa). Die Volumenänderung (ΔVolumen) entspricht dem Schlagvolumen und beträgt in ➤ Abb. 8.23 80 ml ($= 80 \times 10^{-6}$ m^3). Die vom linken Ventrikel während eines Herzzyklus aktiv geleistete Druck-Volumen-Arbeit beträgt demnach näherungsweise

$12\,400 \times 80 \times 10^{-6} = 0{,}99$ Nm. Sie ist im rechten Ventrikel wegen der niedrigeren Drücke wesentlich geringer.

Beschleunigungsarbeit Eine ähnliche Überschlagsrechnung lässt sich nach der Gleichung

$$\text{Arbeit} = 0{,}5 \times \text{Masse} \times \text{Geschwindigkeit}^2$$

für die Beschleunigungsarbeit durchführen. Die Masse entspricht dabei der Masse des Schlagvolumens (ca. 80×10^{-3} kg). Die Geschwindigkeit des beschleunigten Blutes ändert sich während der Austreibungsphase drastisch. Setzt man in die Gleichung eine mittlere Geschwindigkeit von 0,5 m/s ein, so ergibt sich eine Beschleunigungsarbeit pro Herzaktion von $0{,}5 \times 80 \times 10^{-3} \times 0{,}5^2 = 0{,}01$ Nm. Die Beschleunigungsarbeit beträgt also nur etwa 1% der Gesamtarbeit des linken Ventrikels. Da der rechte Ventrikel in etwa dieselbe Beschleunigungsarbeit, aber deutlich weniger Druck-Volumen-Arbeit leistet als der linke, ist der Anteil der Beschleunigungsarbeit an der Gesamtarbeit im rechten Ventrikel größer als im linken. Der Anteil der Beschleunigungsarbeit an der Gesamtarbeit des Herzens nimmt bei körperlicher Belastung zu.

MERKE

Das Herz leistet Druck-Volumen-Arbeit und Beschleunigungsarbeit, wobei der auf die Druck-Volumen-Arbeit entfallende Anteil bei Weitem überwiegt.

Klinik Atherosklerose

Unter Atherosklerose versteht man charakteristische Veränderungen der Gefäßwand, die bereits in der späten Kindheit beginnen und mit zunehmendem Lebensalter fortschreiten. Die Atherosklerose führt in den betroffenen Gefäßen zu einer Abnahme der elastischen Eigenschaften der Gefäßwand und zu einer Einschränkung des Gefäßlumens. In der Aorta und den großen Arterien lässt infolge atherosklerotischer Veränderungen die Windkesselfunktion nach, und der Anteil der Beschleunigungsarbeit an der Gesamtarbeit des Herzens nimmt zu. Da die Druck-Volumen-Arbeit unverändert bleibt oder ebenfalls zunimmt (häufig infolge eines erhöhten systolischen Blutdrucks), vergrößert sich die insgesamt vom Herzen zu leistende Arbeit. Grund für die Zunahme der Beschleunigungsarbeit ist die Tatsache, dass eine atherosklerotisch veränderte Aorta während der Austreibungsphase nicht mehr wie ein dehnbares Reservoir wirken kann, welches einen Teil des Blutvolumens während der Systole vorübergehend speichert, um es während der Diastole durch seine elastischen Rückstellkräfte wieder abzugeben. Das Herz muss dann bei jeder Aktion nicht mehr nur das Schlagvolumen beschleunigen, sondern auch einen mehr oder weniger großen Teil des Blutvolumens in der Aorta, das nun nicht mehr in das Windkesselreservoir ausweichen kann.

Wirkungsgrad Der Quotient aus geleisteter Arbeit und Gesamtenergieumsatz wird als Wirkungsgrad bezeichnet (Angabe meist in Prozent). Der Wirkungsgrad des Herzmuskels beträgt ca. 15%, d. h., der Gesamtenergieumsatz des Herzens ist etwa 7-mal höher als die vom Herzen geleistete mechanische Arbeit.

Herzschall

Die Herzaktion führt zu niederfrequenten (15–400 Hz) Schwingungen, die auf der Thoraxwand mithilfe eines Stethoskops auskultiert oder über ein Mikrophon (Phonokardiogramm) aufgenommen werden können.

Die Schallphänomene müssten physikalisch korrekt als Geräusche bezeichnet werden, da es sich nicht um reine Sinusschwingungen handelt (➤ Kap. 3.4.1). Im medizinischen Sprachgebrauch hat sich jedoch der Begriff Herztöne für die physiologischerweise über dem Herzen auftretenden Schallereignisse eingebürgert. Kardiale Schallereignisse, die auf mögliche pathologische Veränderungen hinweisen, bezeichnet man hingegen als Herzgeräusche.

Während einer Herzaktion lassen sich in der Regel ein 1. und ein 2. Herzton klar voneinander unterscheiden (➤ Abb. 8.30). Gelegentlich tritt auch noch ein 3. oder 4. Herzton auf. Der **1. Herzton** entsteht, wenn sich die Kammermuskulatur beim Schluss der AV-Klappen um das inkompressible Blut kontrahiert (Muskelanspannungston). Er ist etwas länger und dumpfer als der kurze, helle **2. Herzton.** Letzterer entsteht beim Schluss der Aorten- bzw. Pulmonalklappe (Klappenschlusston). Da die Systole im rechten Ventrikel etwas länger dauert als im linken, kann besonders bei Kindern und Jugendlichen gelegentlich ein gespaltener 2. Herzton auftreten. Der **3. Herzton** wird durch den frühdiastolischen Bluteinstrom in die Ventrikel hervorgerufen. Der gelegentlich gegen Ende der Ventrikeldiastole auftretende **4. Herzton** entsteht durch die Vorhofkontraktion.

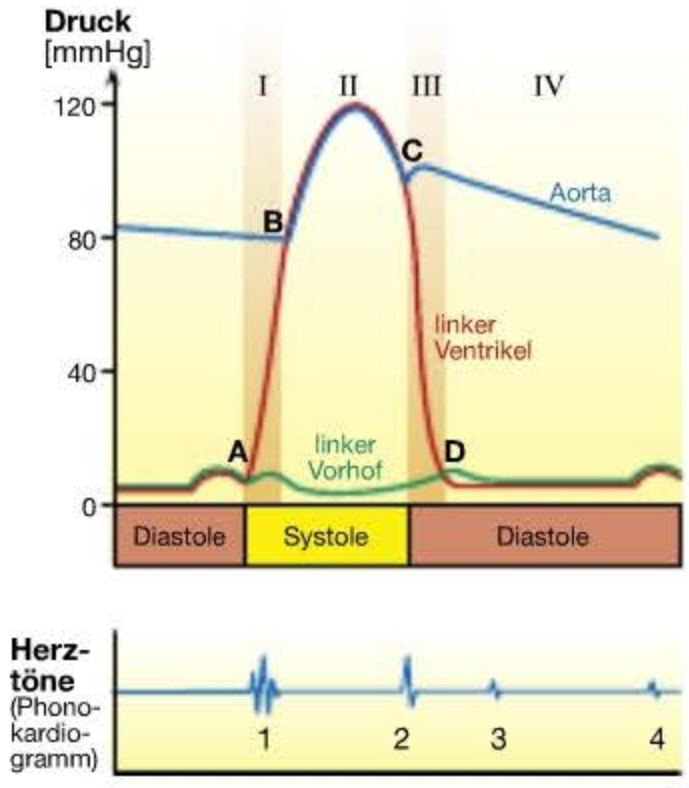


Abb. 8.30 Herztöne und ihr Bezug zu den Aktionsphasen des Herzens. Im oberen Teil der Abbildung sind die Drücke in der Aorta sowie im linken Ventrikel und im linken Vorhof während des Herzzyklus aufgezeichnet, darunter die Registrierung des Phonokardiogramms. Die Zahlen 1 bis 4 bezeichnen die Herztöne.

MERKE

1. Herzton = Muskelanspannungston, Beginn der Systole; 2. Herzton = Taschen- oder Klappenschlusston, Beginn der Diastole

Klinik Herzgeräusche

Entstehung Herzgeräusche sind meistens eine Folge pathologischer Veränderungen an den Herzklappen. Systolische Geräusche beruhen häufig auf einer Verengung der ventrikulären Ausstrombahn (Stenose der Aorten- bzw. Pulmonalklappe) oder einem unzureichenden Schluss der AV-Klappen (Mitral- bzw. Trikuspidalinsuffizienz). Diastolische Geräusche können u. a. bei einer Insuffizienz der Aorten- bzw. der Pulmonalklappe oder einer Stenose der Mitral- bzw. der Trikuspidalklappe entstehen.

Folgen der Herzklappenstenose bzw. -insuffizienz Die vor einer stenotischen oder einer insuffizienten Klappe gelegenen Anteile des Herzens sind einer vermehrten Belastung ausgesetzt. Vor der stenotischen Klappe muss ein höherer Druck entwickelt werden, um das Abflusshindernis zu überwinden (Druckbelastung). Vor einer insuffizienten Klappe fällt ein erhöhtes Volumen an, weil ein Teil des Blutes durch die nicht dicht schließende Klappe zurückströmt und beim nächsten Herzzyklus erneut ausgeworfen werden muss (Volumenbelastung). Beide Belastungsformen führen zu einer Herzhypertrophie (Vergrößerung der Kardiomyozyten bei gleichbleibender Zellzahl).

8.1.4 Koronardurchblutung und Energieumsatz

R. Rettig, W. Kuschinsky

Koronardurchblutung

Das Herz erhält in Ruhe ca. 70–80 ml Blut pro Minute und 100 g Gewebe. Das entspricht ca. 5% des Herzzeitvolumens. Bei Belastung kann die Durchblutung des Herzens auf das Vier- bis Fünffache des Ruhewertes gesteigert werden.

Besonderheiten Die Koronardurchblutung zeigt im Vergleich zur Durchblutung anderer Organe zwei Besonderheiten:

- Die Sauerstoffextraktion aus dem Blut ist mit ca. 70% – gegenüber durchschnittlich 27% im Gesamtorganismus – bereits unter Ruhebedingungen sehr hoch und kann kaum noch gesteigert werden. Ein erhöhter Sauerstoffbedarf des Herzens, z. B. bei körperlicher Arbeit, kann daher nur über eine gesteigerte Durchblutung gedeckt werden.
- Insbesondere der linke Ventrikel wird hauptsächlich während der Diastole und weniger während der Systole durchblutet, weil die Koronargefäße durch den von der Ventrikelmuskulatur entwickelten Druck während der Systole komprimiert werden.

MERKE

Die Koronarien erhalten etwa 5% des Herzzeitvolumens. Die Koronardurchblutung kann auf das 4–5-Fache des Ruhewertes gesteigert werden (Koronarreserve). Wegen der hohen Sauerstoffextraktionsrate kann eine bedarfsgerechte Erhöhung des Sauerstoffangebotes bei Belastung nur über eine Steigerung der Durchblutung erreicht werden.

Koronarreserve Durch Gabe eines starken Vasodilatators (z. B. Adenosin) können die Koronargefäße so stark dilatiert werden, dass die Koronardurchblutung ihr Maximum erreicht. Der Quotient aus der maximalen Durchblutung und der Ruhedurchblutung wird als Koronarreserve bezeichnet. Sie ist in der Klinik ein wichtiger Parameter für die Beurteilung der Dilatationsfähigkeit der Koronargefäße.

Regulation Die Koronardurchblutung wird lokal nach den gleichen Prinzipien reguliert wie in anderen Organen (➤ Kap. 8.2.6):

- Im Vordergrund stehen dabei lokale, metabolische und ionale Faktoren wie Adenosin, H^+ und K^+. Erhöht sich die Konzentration dieser Faktoren, erweitern sich die Koronarien.
- Die Koronarien werden von sympathischen und, im Gegensatz zu den meisten anderen Blutgefäßen im Körper, von parasympathischen Nervenfasern innerviert. Die Stimulation α-adrenerger Rezeptoren in der glatten Gefäßmuskulatur (Noradrenalin, Adrenalin) führt zur Vasokonstriktion, während die Stimulation β_2-adrenerger Rezeptoren (Adrenalin) die Koronarien dilatiert. Eine parasympathisch induzierte Vasodilatation ist dagegen von geringer Bedeutung.
- Von den endothelialen Faktoren ist vor allem das stark vasodilatierend wirkende Stickstoffmonoxid (NO) zu nennen, dessen Freisetzung durch zahlreiche Stoffe (z. B. Acetylcholin, Noradrenalin, Histamin, ATP) stimuliert wird.

Klinik Koronare Herzkrankheit

Die koronare Herzkrankheit ist eine der häufigsten Todesursachen in den westlichen Industrienationen. Sie ist durch eine akute oder chronische Einschränkung der Koronardurchblutung gekennzeichnet. Ursache sind meist atherosklerotische Veränderungen der Gefäßwand, seltener ein Gefäßspasmus. In der Folge kommt es belastungsabhängig zu starken Schmerzen (Angina pectoris) und Luftnot (Dyspnoe). Wird das Gefäß vollständig verschlossen, kommt es innerhalb weniger Stunden zu einer irreversiblen Schädigung des betroffenen Myokards (Herzinfarkt).

Energieumsatz

Der Sauerstoffverbrauch des Herzens liegt in Ruhe bei 10 ml O_2 pro Minute und 100 g Gewebe. Bei einem Herzgewicht von 300 g und einem kalorischen Äquivalent von 20 J/ml O_2 entspricht dies einem Energieumsatz von 600 J/min (= 864 kJ/d) bzw. etwa 10% des gesamten Energieumsatzes des Körpers in Ruhe.

Der Energiebedarf des Herzens wird zu je etwa einem Drittel durch freie Fettsäuren, Glucose und Lactat gedeckt. Andere Substrate wie Pyruvat, Ketonkörper und Aminosäuren spielen demgegenüber eine untergeordnete Rolle. Der Anteil der einzelnen Substrate am Gesamtverbrauch richtet sich wesentlich nach dem Angebot. So kann bei starker Muskelarbeit das im Skelettmuskel gebildete und im Blut zirkulierende Lactat zum dominierenden Substratlieferanten des Herzens werden (s. a. ➤ Kap. 4.2 und ➤ Kap. 14.4.3).

8.1.5 Diagnostik

R. Rettig, W. Kuschinsky

Nichtinvasive Methoden

An erster Stelle stehen Auskultation (Abhören) und Perkussion (Beklopfen der Brustwand). Mit diesen einfachen klinischen Untersuchungsmethoden lassen sich ggf. Herzgeräusche (z. B. bei Klappenfehlern) oder eine Vergrößerung des Herzens als mögliche Zeichen einer Insuffizienz nachweisen. Genauere Aussagen über die Herzgröße erlauben röntgenologische Thoraxaufnahmen oder die Computertomographie (CT). Mit der CT können auch strukturelle Veränderungen nachgewiesen werden. Bei der Echokardiographie werden Reflexionen von Ultraschallwellen an Grenzflächen des Herzens gemessen, was u. a. Aussagen über die Dynamik der Herzaktion (Ejektionsfraktion) ermöglicht.

Invasive Methoden

Die invasive Messung mithilfe eines von einem peripheren Gefäß in das Herz vorgeschobenen Herzkatheters ermöglicht Blutentnahmen direkt im Herzen, Druckmessungen im rechten und im linken Herzen und in der A. pulmonalis sowie intrakardiale elektrische Ableitungen. Des Weiteren können die Herzkranzgefäße über ein injiziertes Kontrastmittel dargestellt und beurteilt werden, eventuell sind auch therapeutische Eingriffe (z. B. Ballondilatation) möglich.

8.2 Kreislauf

R. Rettig, W. Kuschinsky

Zur Orientierung

Das Blut fließt entlang einem Druckgradienten (Perfusionsdruck) durch das Kreislaufsystem. Die Stromstärke, also das Blutvolumen, das pro Zeiteinheit durch das Kreislaufsystem fließt (Herzzeitvolumen), hängt außer vom Perfusionsdruck entscheidend vom Strömungswiderstand des Gefäßsystems (totaler peripherer Widerstand) ab.
Die für die Ver- und Entsorgung notwendigen Substanzen werden über lange Strecken mit dem Blutstrom mitgeführt (Konvektion). Die treibende Kraft ist hierbei ein vom Herzen erzeugter, hydrostatischer Druckgradient, der mit ungefähr 100 mmHg relativ groß ist. In den Widerstandsgefäßen (Arteriolen) sinkt der Druck und ist in den nachfolgenden Teilen des Gefäßsystems niedrig. Die regionalen Strömungswiderstände in den einzelnen Organen bestimmen die Verteilung des Herzzeitvolumens (➤ Abb. 8.31). Der Stoffaustausch zwischen Blut und Gewebe findet in den Kapillaren und postkapillären Venolen (Mikrozirkulation) statt.
Nach den jeweils vorherrschenden Drücken lässt sich das Herz-Kreislauf-System in ein Hoch- und ein Niederdrucksystem einteilen (➤ Abb. 8.31). Zum **Hochdrucksystem** gehören der linke Ventrikel während der Systole sowie die Aorta, die Arterien und die Arteriolen, sofern Letztere nicht bereits zur Mikrozirkulation gerechnet werden.
Zum **Niederdrucksystem** gehören alle übrigen Anteile einschließlich des linken Ventrikels während der Diastole, der Venen, des rechten Ventrikels und des gesamten Lungenkreislaufs. Zwischen dem Hoch- und dem Niederdrucksystem liegt die **Mikrozirkulation** mit den Arteriolen, Kapillaren, Venolen und den Lymphgefäßen.
Den verschiedenen Kreislaufabschnitten können die folgenden Hauptaufgaben zugeordnet werden:

- Das Herz stellt die **Pumpe** dar, welche den notwendigen Druck erzeugt, um die Zirkulation aufrechtzuerhalten.
- Die Arterien sind das Verteilersystem **(Leitarterien),** welches das Blut unter hohem Druck auf die einzelnen Organe verteilt.
- Die Arteriolen **(Widerstandsgefäße)** bestimmen durch ihre Weite entscheidend den Strömungswiderstand und damit das Blutvolumen, welches bei einem gegebenen Perfusionsdruck pro Zeiteinheit durch ein Gefäßbett fließt.
- Die Kapillaren und postkapillären Venolen **(Austauschgefäße)** ermöglichen den Stoffaustausch mit dem Interstitium der einzelnen Organe.
- Die Venen **(Kapazitätsgefäße)** verfügen über die Fähigkeit, relativ große Volumina aufzunehmen bzw. abzugeben, ohne dass dies im übrigen Kreislaufsystem notwendigerweise hämodynamisch wirksam würde (z. B. geringe Auswirkung einer Blutspende auf den arteriellen Blutdruck).

106 Fall: Hämodynamik

8.2.1 Gefäßmechanik

Transmuraler Druck und Wandspannung

Transmuraler Druck Das Herz erzeugt durch seine Pumptätigkeit einen hydrodynamischen Druck in den Gefäßen (P_i), der die Gefäßwand dehnt. Diesem Druck wirkt ein – in der Regel niedrigerer – hydrostatischer Druck in den Geweben (P_a) entgegen. Die Differenz beider Drücke ist der transmurale Druck ($P_t = P_i - P_a$).

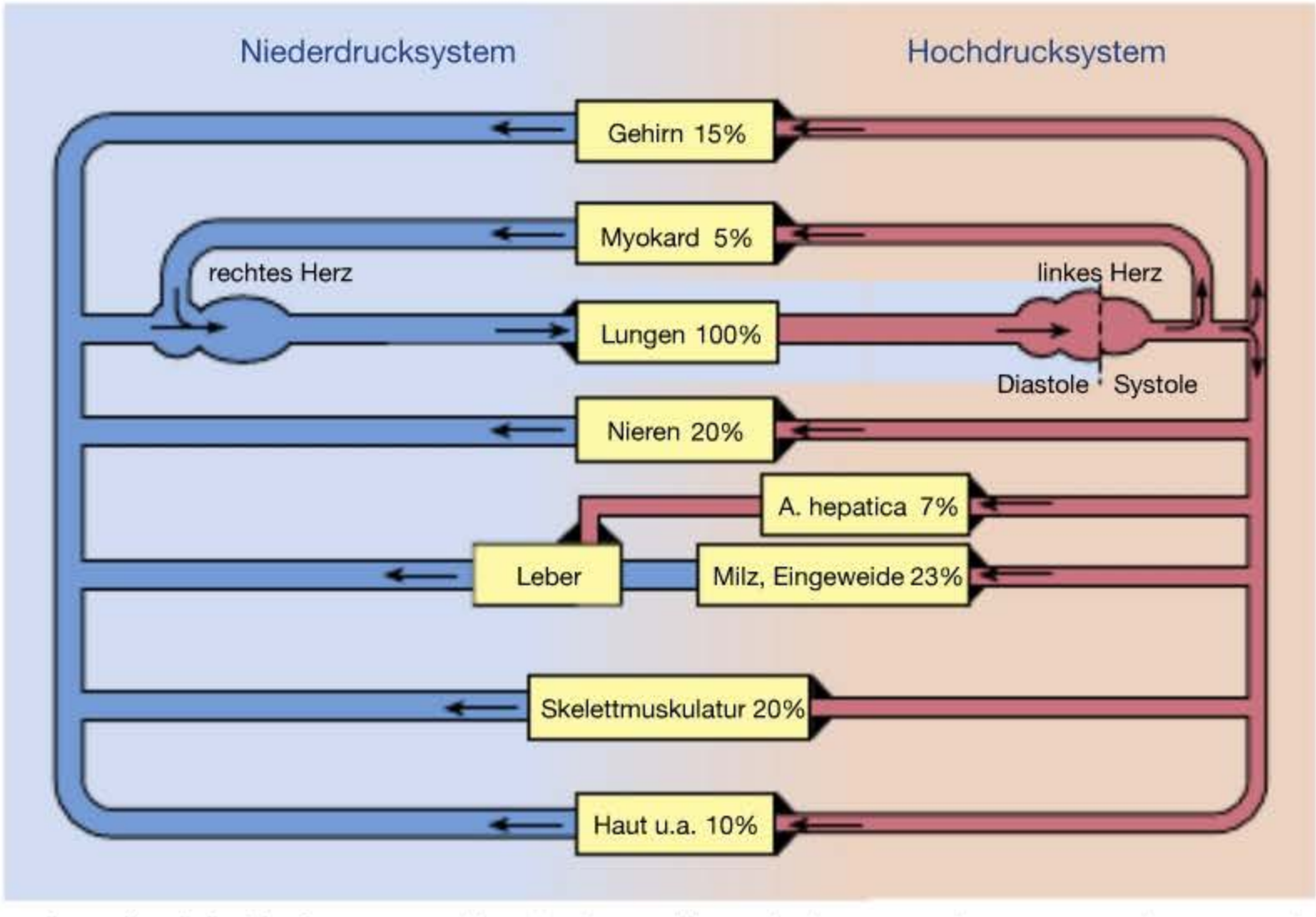


Abb. 8.31 Schema des Blutkreislaufs. Die Prozentzahlen geben den Anteil der verschiedenen Organgebiete am Herzzeitvolumen unter Ruhebedingungen an. Der linke Ventrikel gehört in der Diastole zum Niederdruck- und in der Systole zum Hochdrucksystem.

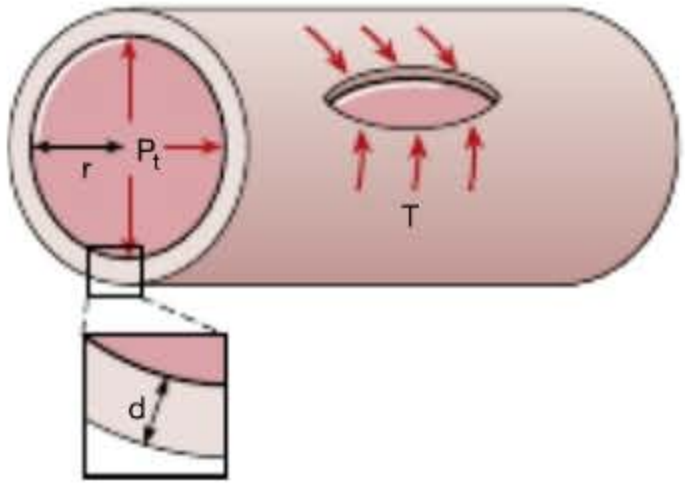


Abb. 8.32 Transmuraler Druck und Wandspannung. Transmuraler Druck ($P_i - P_a$, wirkt gefäßerweiternd) und Wandspannung (T, wirkt dem transmuralen Druck entgegen) sind bei gleichbleibendem Gefäßradius (r) im Gleichgewicht. Die Lage dieses Gleichgewichts wird durch die Wanddicke (d) des Gefäßes mit bestimmt. Einzelheiten s. Text.

Wandspannung, Laplace-Gesetz Während der transmurale Druck bewirkt, dass das Lumen eines Gefäßes erweitert wird, ist die tangential angreifende Wandspannung (T) dem transmuralen Druck entgegengerichtet. Die Wandspannung ist demnach als Kraft vorstellbar, welche die Schnittränder eines hypothetischen Längsspalts in der Gefäßwand einander annähert (➤ Abb. 8.32). Bleibt der Radius eines Gefäßes unverändert, muss zwischen transmuralem Druck und Wandspannung ein Gleichgewicht bestehen. Die Lage dieses Gleichgewichts wird durch den Radius (r) und die Wanddicke (d) des Gefäßes mit bestimmt. Die genaue Beziehung zwischen den genannten Parametern wird durch das (modifizierte) Laplace-Gesetz beschrieben:

$$T = (P_t \times r)/d$$

Danach nimmt die Wandspannung bei gleichbleibendem transmuralem Druck mit zunehmendem Radius des Gefäßes zu.

Klinik Aneurysmen

Aneurysmen sind umschriebene Wanderweiterungen von Gefäßen. Am häufigsten treten sie an den Arterien des Gehirns und an der Aorta auf. In der Aorta ist die Wandspannung wegen des hohen transmuralen Drucks und des großen Radius besonders hoch. Bei einem Aneurysma wird der Gefäßradius zusätzlich vergrößert, wodurch die Wandspannung weiter steigt. Es entsteht ein Circulus vitiosus, an dessen Ende eine Aortenruptur mit katastrophalen Folgen für den betroffenen Patienten stehen kann.

Dehnbarkeit

Compliance Die Compliance (C) ist ein Maß für die Dehnbarkeit von Hohlorganen, wie z. B. von Blutgefäßen oder auch des Thorax (➤ Kap. 9), bei zunehmendem transmuralem Druck. Sie wird als Quotient aus Volumenänderung (ΔV) und Druckänderung (ΔP) angegeben:

$$C = \Delta V/\Delta P$$

Die Compliance der Blutgefäße ist in den einzelnen Kreislaufabschnitten sehr unterschiedlich. Venen haben in der Regel eine höhere Compliance als Arterien (➤ Abb. 8.33). Die Compliance der Aorta (Windkesselfunktion) ist größer als die Compliance der muskulären Leitarterien. Grundlage der hohen Compliance der Venen ist neben den Dehnungseigenschaften der Venenwand auch die Form des Venenquerschnitts. Diese verändert sich mit zunehmendem transmuralem Druck von ellipsoid zu kreisrund. Dadurch steigt das Fassungsvermögen der Gefäße, ohne dass der Gefäßumfang notwendigerweise zunimmt.

Elastance Der Kehrwert der Compliance wird als Elastance (E) bezeichnet:

$$E = \Delta P/\Delta V$$

Häufig wird für E auch der Begriff Volumenelastizitätskoeffizient gebraucht. Hierbei wird der Begriff der Elastizität (Elastance) im physikalischen Sinne verwendet, während Elastizität im umgangssprachlichen Sinne eher mit Dehnbarkeit (also Compliance statt Elastance) gleichgesetzt wird.

8.2.2 Allgemeine Hämodynamik

Kontinuitätsprinzip

Betrachtet man den Blutkreislauf als ein System hintereinandergeschalteter Kreislaufabschnitte (Leitarterien – Widerstandsgefäße – Austauschgefäße usw.), so fließt durch jeden Abschnitt pro Zeiteinheit exakt dasselbe Blutvolumen (Kontinuitätsprinzip). Dieser Zusammenhang wird rasch anschaulich, wenn man sich vorstellt, dass dasselbe Herzzeitvolumen von normalerweise ca. 5 l/min notwendigerweise nacheinander durch alle Kreislaufabschnitte fließen muss. Im Gegensatz zur **Stromstärke** (l/min) ist die **Strömungsgeschwindigkeit** des Blutes (cm/s) in den einzelnen Kreislaufabschnitten recht unterschiedlich (➤ Abb. 8.34). In Abschnitten mit geringem Gesamtquerschnitt (große Arterien bzw. Venen) ist die Strömungsgeschwindigkeit des Blutes hoch, während sie in Kreislaufabschnitten mit großem Gesamtquerschnitt (Kapillaren) niedrig ist. Dies gewährleistet einerseits einen schnellen Bluttransport durch das Verteilersystem und begünstigt andererseits durch den langen Aufenthalt des Blutes in der Mikrozirkulation den Stoffaustausch.

MERKE

In der Aorta fließt das Blut sehr schnell (mittlere Strömungsgeschwindigkeit 20 cm/s) bei einer Querschnittsfläche von wenigen Quadratzentimetern; in den Kapillaren fließt es hingegen langsam (mittlere Strömungsgeschwindigkeit 0,03 cm/s) bei einer viel größeren Querschnittsfläche (ca. 3000 cm^2).

Druck-Stromstärke-Beziehung

Ohm'sches Gesetz Die Durchblutung eines Organs ($\dot{Q}$) (Stromstärke) nimmt mit zunehmendem Perfusionsdruck (ΔP) zu und mit zunehmendem Strömungswiderstand (R) seiner Gefäße ab. Es gilt das Ohm'sche Gesetz:

$$\dot{Q} = \Delta P/R$$

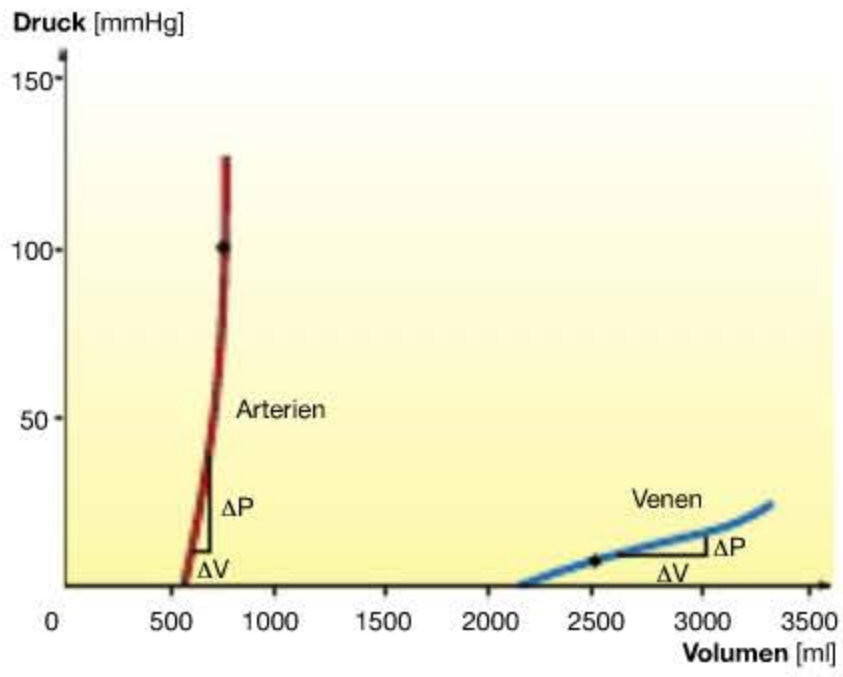


Abb. 8.33 Druck-Volumen-Beziehungen des arteriellen und venösen Systems. Die Kurven zeigen die Beziehungen zwischen transmuralem Druck und Volumen in den Arterien und Venen. Die schwarzen Punkte markieren die normalen Werte. Die Venen haben eine größere Compliance und eine höhere Kapazität als die Arterien.

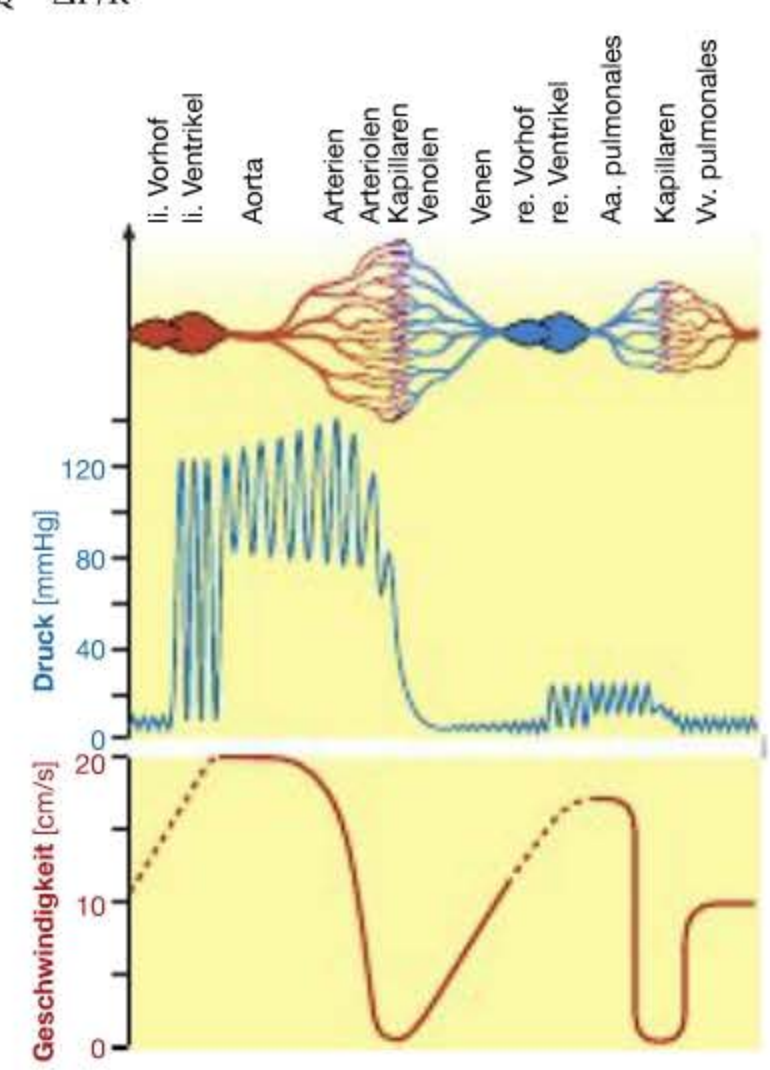


Abb. 8.34 Blutdruck und mittlere Strömungsgeschwindigkeit in den verschiedenen Kreislaufabschnitten. Nach dem Kontinuitätsprinzip ist die mittlere Strömungsgeschwindigkeit an jeder Stelle des Gefäßsystems der Gesamtquerschnittsfläche der durchströmten Gefäße umgekehrt proportional. Im Körperkreislauf fällt der Blutdruck besonders in den Arteriolen (Widerstandsgefäße) stark ab. Im Herzen ist die Geschwindigkeitskurve gestrichelt gezeichnet.

Der Perfusionsdruck (ΔP) ergibt sich aus der Differenz zwischen dem Druck in der/den zuführenden Arterie/n und dem Druck in der/den abführenden Vene/n. Für den gesamten Körperkreislauf entspricht dies der Differenz zwischen dem mittleren Druck in der Aorta (ca. 100 mmHg) und dem zentralen Venendruck (ca. 3 mmHg), also ungefähr 97 mmHg. Sind Stromstärke und Perfusionsdruck bekannt, lässt sich der Strömungswiderstand nach der Formel

$$R = \Delta P/\dot{Q}$$

berechnen. Bei einem Herzzeitvolumen (Stromstärke) von 5 l/min beträgt der gesamte Strömungswiderstand im Körperkreislauf **(totaler peripherer Widerstand)** demnach ca. 97 : 5 = 19,2 mmHg × l^{-1} × min. Der größte Teil des totalen peripheren Widerstands entfällt auf die Arteriolen, in deren Verlauf der Blutdruck besonders stark abfällt (➤ Abb. 8.34). Die Arteriolen werden deshalb auch als Widerstandsgefäße bezeichnet. Bereits geringe Veränderungen der Weite der Arteriolen wirken sich stark auf den Widerstand und damit auf den arteriellen Blutdruck aus. Warum das so ist, wird klar, wenn man sich anschaut, welche Parameter den Strömungswiderstand in einem einzelnen Gefäß determinieren und wie sie zusammenwirken.

MERKE

Der Gefäßradius ist die wichtigste Determinante des Strömungswiderstands. Die Durchblutung kann über die Beeinflussung des Gefäßradius effektiv reguliert werden.

Hagen-Poiseuille-Gesetz Der Strömungswiderstand (R) steigt mit zunehmender Länge (l) und abnehmendem Radius (r) des Gefäßes sowie mit zunehmender Viskosität (η) der Strömungsflüssigkeit. In die Berechnung gehen außerdem noch zwei Konstanten (die Zahlen 8 und π) ein. Der genaue Zusammenhang stellt sich wie folgt dar:

$$R = \frac{1 \times \eta \times 8}{r^4 \times \pi}$$

Wichtig dabei ist vor allem, dass der Radius in seiner 4. Potenz wirksam wird. Dies bedeutet z. B., dass sich der Widerstand nahezu verdoppelt, wenn der Radius des Gefäßes um 15% abnimmt. Ersetzt man R im Ohm'schen Gesetz durch die obige Formel, so ergibt sich das Hagen-Poiseuille-Gesetz:

$$\dot{Q} = \Delta P \times \frac{r^4 \times \pi}{1 \times \eta \times 8}$$

Man erkennt sofort, dass bereits geringe Änderungen des Radius große Auswirkungen auf die Stromstärke (Durchblutung) haben. Dies trifft auch für die Verhältnisse im menschlichen Blutkreislauf zu, obwohl dort das Hagen-Poiseuille-Gesetz in der oben beschriebenen Form nicht unmittelbar angewendet werden kann, weil seine Gültigkeit auf Voraussetzungen beruht, die im Kreislauf nicht vollständig erfüllt sind. Diese Voraussetzungen sind:

- starre Rohre – Blutgefäße sind dehnbar,
- stationäre Strömung – die Blutströmung ist pulsatorisch,
- laminare Strömung – die Blutströmung ist an einigen Stellen des Kreislaufs turbulent,
- homogene (Newton-)Strömungsflüssigkeit mit konstanter Viskosität – Blut ist keine homogene Flüssigkeit und seine Viskosität variabel.

107–114 Animationen: Hagen-Poisseuille-Gesetz; Kontinuitätsgesetz

Laminare versus turbulente Strömung

Die Blutströmung ist normalerweise weitgehend laminar. Nur an einigen Stellen im Kreislaufsystem – z. B. in der Aorta und in der A. pulmonalis während der Austreibungsphase – treten Turbulenzen auf. Bei laminarer Strömung bewegen sich alle Flüssigkeitsteilchen parallel zur Gefäßachse (➤ Abb. 8.35, oben). Der Axialstrom in der Mitte hat hierbei die höchste Geschwindigkeit, während die der Wand anliegende Flüssigkeitsschicht langsamer fließt. Im dreidimensionalen Gefäßbild resultiert eine teleskopartige Verschiebung einzelner „Flüssigkeitslamellen" gegeneinander. Eine turbulente Strömung ist durch die Bildung von Wirbeln gekennzeichnet, bei denen sich die Flüssigkeitsteilchen nicht nur parallel, sondern auch quer zur Gefäßachse bewegen (➤ Abb. 8.35, unten). Gleiche Druckdifferenzen erzeugen bei turbulenter Strömung eine geringere Stromstärke als bei laminarer Strömung.

118 Text: Reynolds-Zahl

Klinik Turbulenzen in Gefäßen

Unter pathologischen Bedingungen treten Turbulenzen besonders bei Gefäßstenosen und Herzklappenfehlern auf. Sie führen zu Geräuschen, welche auskultiert und diagnostisch verwertet werden können.

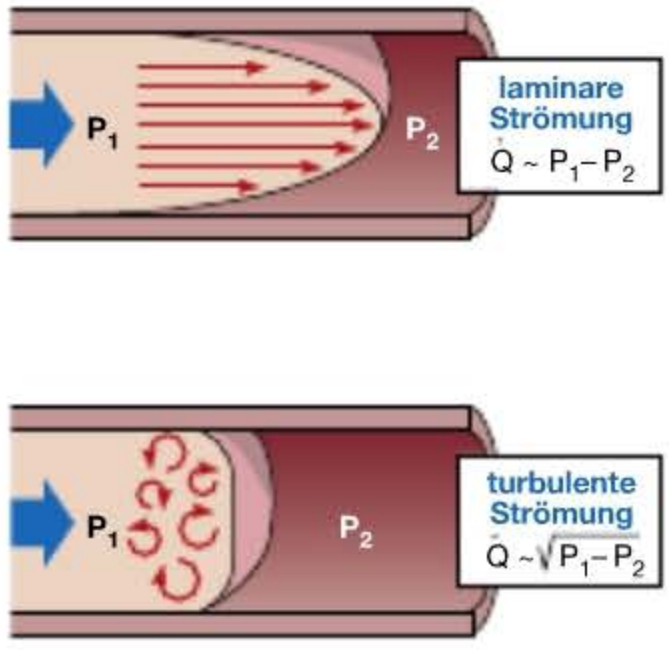


Abb. 8.35 Geschwindigkeitsprofile bei laminarer und turbulenter Strömung. Der blaue Pfeil zeigt die Strömungsrichtung der Flüssigkeit, die roten Pfeile zeigen die Bewegungsrichtung und -geschwindigkeit einzelner Flüssigkeitsteilchen an. Die Stromstärke ($\dot{Q}$) ist bei laminarer Strömung dem Perfusionsdruck (P1 – P2) und bei turbulenter Strömung der Quadratwurzel aus dem Perfusionsdruck proportional, d. h., bei gleichem Perfusionsdruck ist die Stromstärke bei laminarer Strömung deutlich höher als bei turbulenter.

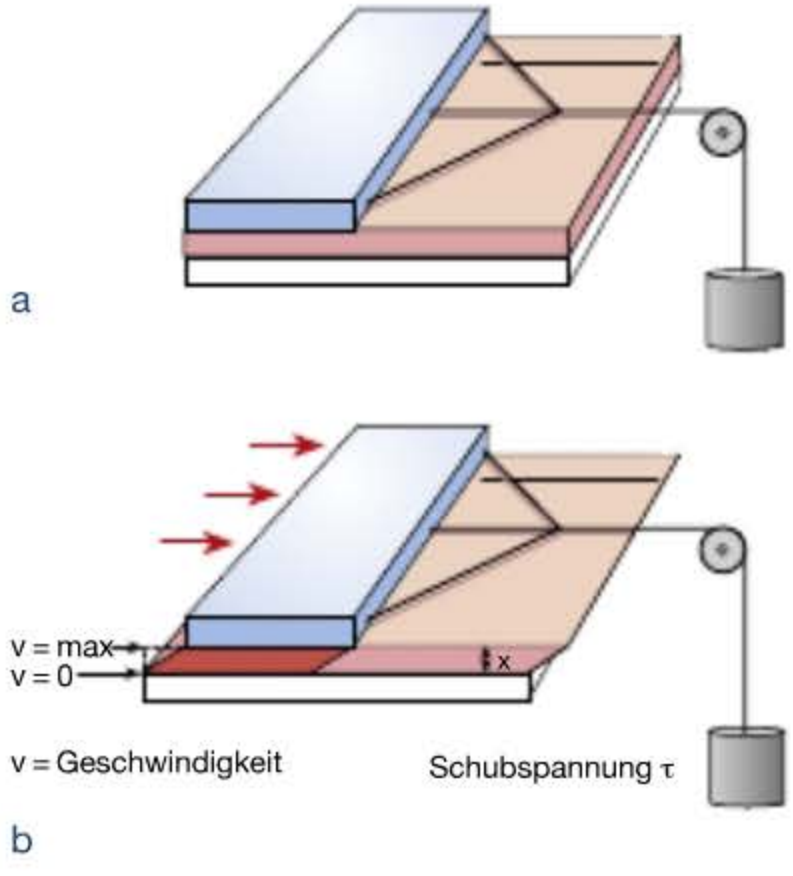


Abb. 8.36 Messung der Viskosität einer Flüssigkeit.
a Messanordnung in der Ausgangslage. Zwischen einer stationären (weiß) und einer beweglichen Platte (blau) befindet sich eine Flüssigkeitsschicht (rot). **b** Wirkt die Schubspannung (τ) ein, bewegt sich die obere Platte und die einzelnen Schichten der Flüssigkeit verschieben sich gegeneinander. Der Quotient aus der Geschwindigkeit (v), mit der sich die Platte bewegt, und der Dicke der Flüssigkeitsschicht (x) ist der Schergrad (γ). Die Viskosität ist definiert als Quotient aus Schubspannung und Schergrad.

Blutviskosität

Newton-Reibungsgesetz Die Viskosität (η) einer Flüssigkeit ist definiert als der Quotient aus Schubspannung (τ) und Schergrad (γ) (Newton-Reibungsgesetz) in einer bestimmten Versuchsanordnung (➤ Abb. 8.36):

$$\eta = \tau/\gamma$$

Bei der Viskositätsmessung wird die zu untersuchende Flüssigkeit zwischen zwei benetzbare Platten gebracht, von denen eine fixiert und die andere beweglich ist. Die bewegliche Platte wird durch eine tangential einwirkende Kraft (Schubspannung, τ) gegen die fixierte Platte verschoben. Dabei bewegen sich die Flüssigkeitsteilchen in der Nähe der beweglichen Platte schneller als die Flüssigkeitsteilchen in der Nähe der fixierten Platte. In der Flüssigkeitsschicht entsteht ein Geschwindigkeitsgradient (Δv), der gemessen und zur Schichtdicke (x) in Bezug gesetzt werden kann. Der Quotient aus Geschwindigkeitsgradient und Schichtdicke ist der Schergrad ($\gamma = \Delta v/x$).

Scheinbare Viskosität des Blutes Bei homogenen Flüssigkeiten, wie z. B. Wasser oder auch Blutplasma, ist die Viskosität eine weitgehend konstante Materialeigenschaft der Flüssigkeit. Bei Vollblut hingegen ändert sich die Viskosität u. a. mit der Schubspannung und mit dem Radius des durchströmten Gefäßes (Fåhraeus-Lindqvist-Effekt, ➤ Kap. 6.1). Aus diesem Grund wird dem Blut häufig eine „scheinbare Viskosität" zugeordnet, wobei gemeint ist, dass das Blut eine „augenscheinliche" Viskosität aufweist, die sich aber der präzisen Beschreibung durch das Newton-Reibungsgesetz entzieht [falsche Übersetzung aus dem Englischen: „apparent viscosity" = augenscheinliche (nicht scheinbare) Viskosität].

MERKE
Die Viskosität des Blutes ändert sich mit der Schubspannung und dem Radius des durchströmten Gefäßes.

8.2.3 Hochdrucksystem

Bestandteile des Hochdrucksystems

Das Hochdrucksystem umfasst den linken Ventrikel in der Systole und das sich anschließende arterielle System von der Aorta bis zum Ende der Arteriolen. Es enthält ca. 15% des gesamten Blutvolumens. Innerhalb des arteriellen Systems haben Gefäße mit einem hohen Elastinanteil an der Gefäßwand (Aorta) eine größere Compliance als Gefäße mit einem hohen Muskelanteil (Leitarterien). Die große Compliance der Aorta ist eine wesentliche Voraussetzung ihrer Windkesselfunktion.
115–116 Animationen: Windkessel – Demo, Übung

Hämodynamik des Hochdrucksystems

Windkesselfunktion

Durch die Windkesselfunktion wird die vom Herzen erzeugte diskontinuierliche (= pulsatorische) Strömung des Blutes in der Aorta und den großen Arterien in eine mehr kontinuierliche (= stationäre) Strömung umgewandelt.
117 Text: Windkessel
Windkessel und Aorta funktionieren nach dem gleichen Prinzip. Die elastischen Fasern werden in der Systole durch das ausgeworfene Blut gedehnt, wodurch etwa die Hälfte des Schlagvolumens vorübergehend in der erweiterten Aorta gespeichert wird. Ein Teil der kinetischen Energie des ausgeworfenen Blutes wird dadurch in potenzielle Energie der Gefäßwand umgewandelt. Während der Diastole ziehen sich die elastischen Fasern der Aorta wieder zusammen und das gespeicherte Blutvolumen wird weitertransportiert. Die potenzielle Energie wird in kinetische Energie zurückverwandelt und die vom Herzen erzeugten Druck- und Strömungspulse werden gedämpft.

MERKE
Die Windkesselfunktion der Aorta und der großen Arterien dämpft die Amplituden des Druckpulses und des Strömungspulses.

Um als Windkessel wirksam sein zu können, muss die Aorta nicht nur dehnbar sein, sondern auch tatsächlich während der Systole durch das Schlagvolumen gedehnt werden. Dies wird durch den verzögerten Abfluss des Blutes gegen einen hohen

Strömungswiderstand in den Arteriolen erreicht. Hinzu kommt der Schluss der Aortenklappen am Ende der Austreibungsphase. Erst das Zusammenwirken zwischen gedrosseltem Abfluss und hoher Compliance führt zu einer effektiven Windkesselfunktion.

Klinik Systolische Hypertonie

Mit zunehmendem Lebensalter lässt die Windkesselfunktion der Aorta und der großen Arterien nach. Ursache sind vor allem atherosklerotische Veränderungen der Gefäßwände und die dadurch bedingte verminderte Compliance. Das Nachlassen der Windkesselfunktion führt zu einer Erhöhung vor allem des systolischen Blutdrucks (systolische Hypertonie).

Druck- und Strompulse

Durch den Auswurf des Schlagvolumens wird bei jeder Herzaktion ein Druckpuls in der Aorta erzeugt, der sich in die Peripherie ausbreitet. Gleichzeitig wird durch die Pumptätigkeit des Herzens die (pulsatorische) Blutströmung aufrechterhalten. Obwohl Druck- und Strompulse auf dieselbe Ursache (Herzaktion) zurückzuführen sind, handelt es sich doch um zwei klar voneinander abgrenzbare Phänomene (➤ Abb. 8.37).

Druckpuls

Der Druckpuls (➤ Abb. 8.37a) hat einen charakteristischen Verlauf, der allerdings in den verschiedenen Abschnitten des arteriellen Systems unterschiedlich ist. In der Aorta schwankt der Druck normalerweise zwischen einem Maximum von ca. 120 mmHg während der Systole und einem Minimum von ca. 80 mmHg während der Diastole. Der Übergang von der Systole zur Diastole wird in der Druckpulskurve durch die sog. **Inzisur** markiert, welche durch die Schließung der Taschenklappen am Ende der Austreibungsphase zustande kommt. Die Inzisur ist in den herzfernen Arterien, z. B. der A. femoralis, nicht mehr nachweisbar (➤ Abb. 8.37a).

Amplitudenerhöhung, dikrote Welle Mit zunehmender Entfernung vom Herzen nimmt die Amplitude des Druckpulses in den großen muskulären Arterien zunächst zu, bevor sie in den noch weiter peripher liegenden kleineren Arterien deutlich abnimmt (➤ Abb. 8.34 und ➤ Abb. 8.37). Weiterhin tritt in den herzfernen Arterien, z. B. der A. tibialis anterior, ein zweiter Gipfel in der Druckpulskurve (**dikrote Welle,** von Dikrotie = Zweigipfeligkeit) auf. Die Zunahme der Amplitude und das Auftreten der dikroten Welle beruhen auf Reflexionen der Druckpulswellen an Orten mit stark erhöhtem Wellenwiderstand. Dies ist z. B. beim Übergang von überwiegend elastischen auf stark muskuläre Arterien oder an Gefäßaufzweigungen der Fall. In der Peripherie reflektierte Anteile der Druckpulswelle laufen zum Herzen zurück und können an der geschlossenen Aortenklappe erneut teilweise reflektiert werden. Beim Aufeinandertreffen zweier gegenläufiger Druckpulswellen addieren sich deren Wellendrücke. Amplitudenerhöhung und dikrote Welle sind Ausdruck solcher Reflexions- und Überlagerungsphänomene.

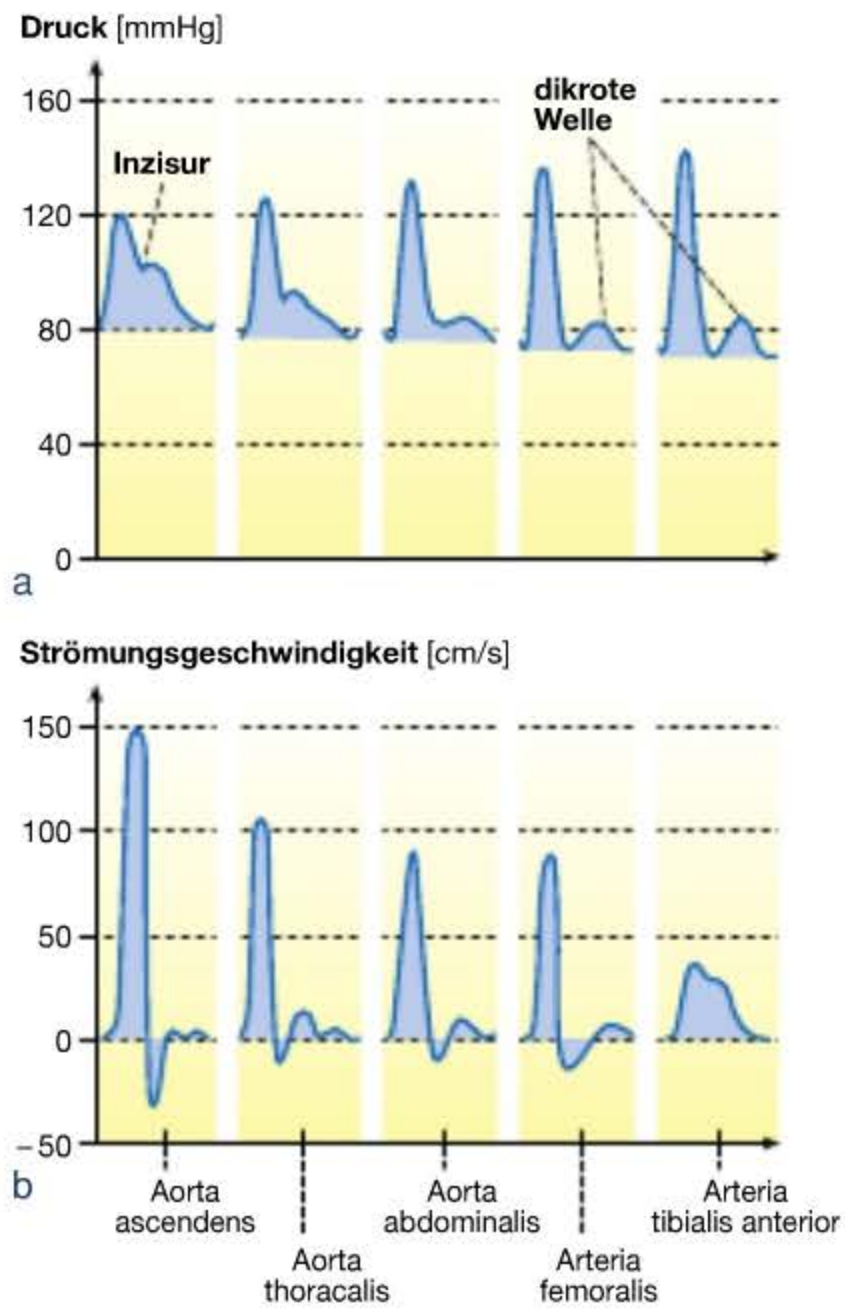


Abb. 8.37 Druck- und Strömungspulse im arteriellen System. Die Amplitude des Druckpulses (**a**) nimmt von der Aorta ascendens zur A. tibialis hin zu, die Amplitude des Strompulses (**b**) nimmt dagegen mit zunehmender Entfernung vom Herzen ab. Gegen Ende der Systole kommt es in der Aorta ascendens zu einem kurzen Rückstrom des Blutes („negative" Strömungsgeschwindigkeit in **b**), der die Inzisur der Druckpulskurve **a** hervorruft.

Klinik Pulsqualitäten

Die Palpation der A. radialis oder einer anderen, oberflächlich gelegenen Arterie kann dem erfahrenen Untersucher orientierende Hinweise auf bestimmte kardiovaskuläre Parameter, wie z. B. die Höhe des Blutdrucks, die Geschwindigkeit des Druckanstiegs und die Druckamplitude, geben. Daraus lassen sich wiederum indirekte Rückschlüsse auf das Schlagvolumen und die Compliance des Windkesselsystems ziehen.

Ausbreitungsgeschwindigkeit Die Ausbreitungsgeschwindigkeit des Druckpulses ist bedeutend höher als die Strömungsgeschwindigkeit des Blutes. Der Druckpuls breitet sich mit Geschwindigkeiten von etwa 3–5 m/s in der Aorta und von etwa 5–10 m/s in den großen Beinarterien aus. Die höhere Pulswellengeschwindigkeit in den herzfernen Gefäßen im Vergleich zur Aorta ist auf die höhere Wandsteifigkeit der muskulären Leitarterien zurückzuführen.

Klinik Hohe Pulswellengeschwindigkeit bei Arteriosklerose
Bei Arteriosklerose nimmt die Steifigkeit der arteriellen Gefäßwände zu und der Wellenwiderstand wird höher. Dadurch steigt die Pulswellengeschwindigkeit an. Die Messung der Pulswellengeschwindigkeit kann Hinweise auf das Ausmaß der Arteriosklerose geben.

Mittlerer arterieller Druck In der Aorta und den großen herznahen Arterien betragen der systolische Blutdruck ca. 120 und der diastolische Blutdruck ca. 80 mmHg. Das arithmetische Mittel aus diesen beiden Werten beträgt 100 mmHg. Dieser Wert entspricht nicht der Druckbelastung der Gefäßwand über die Zeit, weil die Druckpulskurve eine breite Basis und einen schmalen Gipfel aufweist. Die Gefäßwand ist also die meiste Zeit Drücken ausgesetzt, die näher bei 80 mmHg als bei 120 mmHg liegen. Der mittlere arterielle Blutdruck lässt sich – wie in ➤ Abb. 8.38 dargestellt – an der Oberkante eines gedachten Rechtecks ablesen, das aus der Fläche unter der Druckpulskurve gebildet wird. Er liegt in der Aorta wenige mmHg und in herzfernen Arterien deutlich unter dem arithmetischen Mittel aus systolischem und diastolischem Blutdruck. Bei Blutdruckmessungen am Oberarm entspricht der mittlere arterielle Blutdruck in etwa der Summe aus dem diastolischen Blutdruck plus einem Drittel der Druckpulsamplitude.

Blutdruckrhythmik Rhythmische Schwankungen des arteriellen Blutdrucks ergeben sich nicht nur durch die Herzaktion (Blutdruckwellen I. Ordnung), sondern auch durch die Atemtätigkeit (Blutdruckwellen II. Ordnung). Dabei fällt der Blutdruck während der Inspiration leicht ab und steigt während der Exspiration leicht an. Die Frequenz dieser Schwankungen entspricht der Atemfrequenz (ca. 12–16 min^{-1}). Noch langsamere Schwankungen des mittleren arteriellen Drucks (Blutdruckwellen III. Ordnung) haben eine Periodendauer von ca. 20 s und länger und werden wahrscheinlich durch periodische Schwankungen des Sympathikotonus ausgelöst.

Strompuls
Unter **Strompuls** (➤ Abb. 8.37b) versteht man die rhythmischen Schwankungen des Blutflusses, wobei entweder die Stromstärke (ml/s) oder die Strömungsgeschwindigkeit (cm/s) betrachtet werden. Stromstärke und Strömungsgeschwindigkeit sind einander direkt proportional und können ohne Weiteres ineinander umgerechnet werden, wenn der Querschnitt des durchströmten Gefäßes bekannt ist:

Stromstärke = Strömungsgeschwindigkeit × Gefäßquerschnitt

So ergibt sich für die Kapillaren bei einer angenommenen Gesamtstromstärke (= Herzzeitvolumen) von 83 ml/s (= 5 l/min) und einer angenommenen Gesamtquerschnittsfläche von 3000 cm^2 eine mittlere Strömungsgeschwindigkeit des Blutes von 83 : 3000 = 0,03 cm/s (➤ Abb. 8.34). In den großen Arterien und Venen ist die mittlere Strömungsgeschwindigkeit wegen des geringeren Gesamtquerschnitts wesentlich höher (ca. 15–20 cm/s) (➤ Abb. 8.34). Die Amplitude der Strompulse ist in der Aorta ascendens am höchsten (ca. 600 ml/s bzw. 150 cm/s) und nimmt zur Peripherie hin kontinuierlich ab (➤ Abb. 8.37b).

8.2.4 Mikrozirkulation

Bestandteile

Aufbau und Aufgaben Die Kapillaren bilden zusammen mit den vor- (Arteriolen) und nachgeschalteten Blutgefäßen (Venolen) sowie den Lymphgefäßen die Funktionseinheit der Mikrozirkulation. Wesentliche Aufgabe der Mikrozirkulation ist

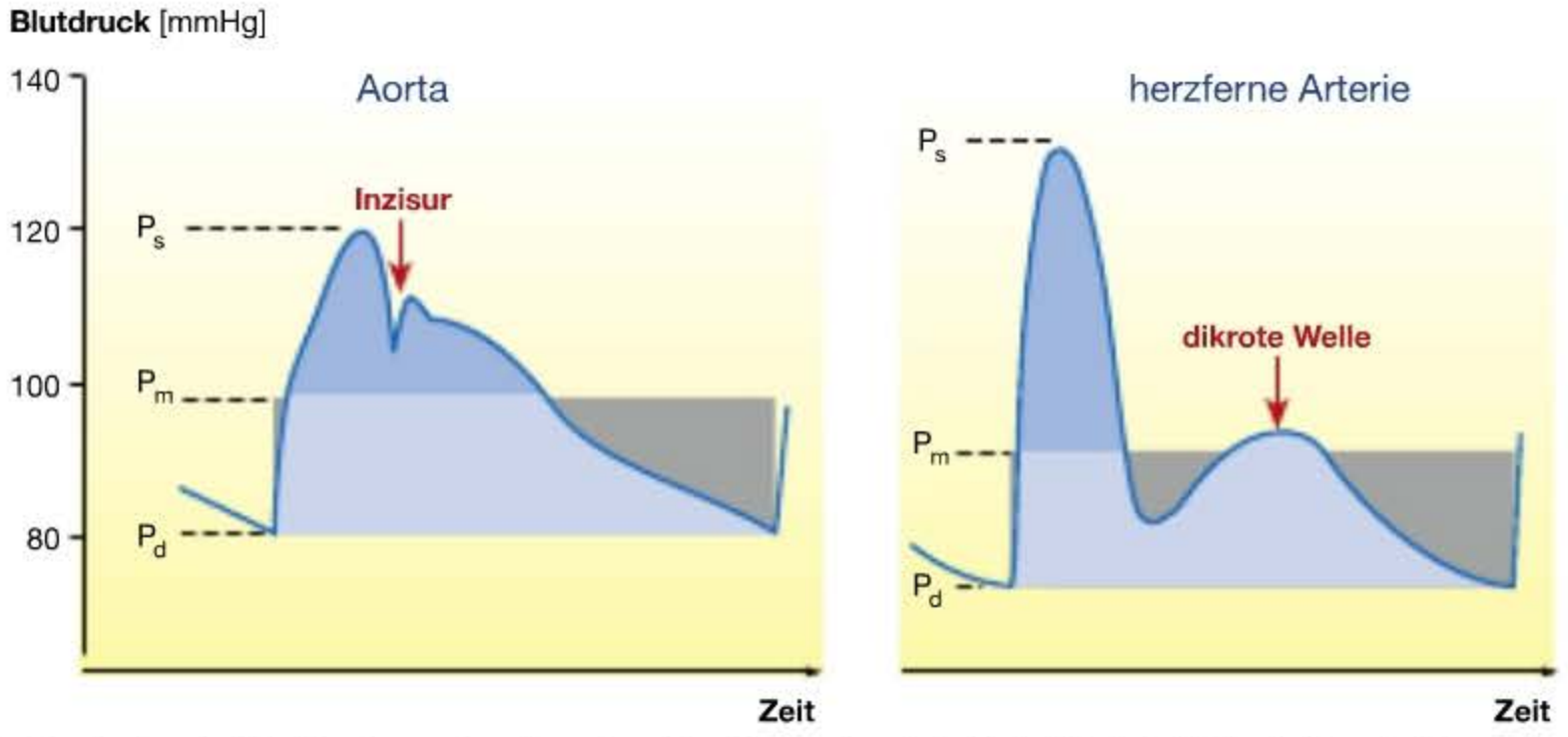


Abb. 8.38 Blutdruckverlauf in einer herznahen (Aorta) und herzfernen Arterie. In der Peripherie ist die Blutdruckamplitude besonders durch den Anstieg des systolischen Blutdrucks erhöht. Der mittlere arterielle Blutdruck nimmt jedoch mit zunehmender Entfernung vom Herzen ab. Dies wird deutlich, wenn man die Fläche unter der jeweiligen Pulskurve in ein Rechteck gleicher Fläche umwandelt. Der mittlere arterielle Blutdruck kann an der Oberkante dieses Rechtecks abgelesen werden; P_d = diastolischer Blutdruck, P_m = mittlerer arterieller Druck, P_s = systolischer Blutdruck.

der **Stoffaustausch** zwischen Blut und Gewebe, der hauptsächlich in den Kapillaren und postkapillären Venolen stattfindet. Dieser Teil der Mikrozirkulation wird auch als **terminale Strombahn** bezeichnet. Durchströmte Kapillaren haben einen Durchmesser von 4–8 µm und eine Länge von 0,5–1 mm. In der terminalen Strombahn steht unter Ruhebedingungen eine Austauschfläche von ca. 300 m^2 zur Verfügung, die bei maximaler Durchblutung deutlich gesteigert werden kann.

Durchblutungsregulation Ein einheitliches Konzept der Durchblutungsregulation im Bereich der Mikrozirkulation gibt es zurzeit nicht. Entscheidend für die Perfusion der Kapillaren ist jedoch die Funktion der vorgeschalteten Arteriolen. Diese zeigen spontane rhythmische Kontraktionen **(Vasomotion),** welche die Durchblutung der nachgeschalteten Kapillaren wesentlich beeinflussen. Während eine Vorstellung davon ausgeht, dass die Perfusion einzelner Kapillaren zeitweise vollständig zum Erliegen kommt (partielle Kapillarperfusion), geht ein anderes Konzept davon aus, dass immer alle Kapillaren, wenn auch in unterschiedlichem Ausmaß perfundiert werden (Heterogenität der Kapillarperfusion).

Stoffaustausch zwischen Blut und Gewebe

Voraussetzungen Wichtige Voraussetzungen für einen optimalen Stoffaustausch in der Mikrozirkulation sind neben einer großen Austauschfläche und einer geringen Strömungsgeschwindigkeit des Blutes eine hohe Permeabilität der Gefäßwände und möglichst kurze Diffusionswege. Der Stoffaustausch durch die Gefäßwand erfolgt überwiegend passiv. Wichtige Mechanismen sind:

- die Diffusion und
- die Filtration bzw. Reabsorption.

Quantitativ betrachtet überwiegt die Diffusion gegenüber der Filtration/Reabsorption bei Weitem. So werden in der terminalen Strombahn täglich etwa 80 000 l Wasser durch Diffusion in beide Richtungen über die Gefäßwand ausgetauscht. Zu einer Flüssigkeitsbewegung in einer Richtung kann es allerdings nur unter der Einwirkung von Drücken – also durch Filtration bzw. Reabsorption – kommen. In der gesamten terminalen Strombahn (mit Ausnahme der Nieren) werden pro Tag ca. 20 l Plasmawasser (also etwa 0,5% des hämatokritkorrigierten Herzzeitvolumens) filtriert.

Typen des Kapillarendothels Die Wand der Kapillaren besteht aus dem einschichtigen Endothel und einer Basalmembran. In den Venolen treten zunächst vereinzelt, später dichter werdend, glatte Muskelzellen hinzu. Beim Kapillarendothel lassen sich drei Typen voneinander abgrenzen:

- **Kontinuierliches Endothel:** Dies ist der vorherrschende Endotheltyp in den meisten Organen. Das Endothel bildet eine Art geschlossene Tapete. Die Basalmembran ist intakt. Die Endothelzellen sind durch Tight Junctions miteinander verbunden, die mehr oder weniger komplex und damit mehr oder weniger durchlässig sein können. Unter funktionellen Gesichtspunkten kann man dem Endothel, je nach dessen Durchlässigkeit für Moleküle unterschiedlicher Größe, Poren zuordnen. Der mittlere Porenradius des kontinuierlichen Endothels beträgt etwa 4–5 nm.
- **Fenestriertes Endothel:** Dieser Endotheltyp findet sich vorwiegend in der Niere, im Darm und in Drüsen. Charakteristisches Kennzeichen sind intrazelluläre Poren (Fenestrae) mit einer mittleren Weite von 50–60 nm. Obwohl diese Poren mit einer perforierten Membran überdeckt sind, ist dieses Endothel durchlässiger als das kontinuierliche Endothel. Die Basalmembran ist intakt.
- **Diskontinuierliches Endothel:** Dieser Kapillartyp findet sich vor allem in der Leber, der Milz und im Knochenmark. Er ist durch vergleichsweise große intra- und extrazelluläre Lücken (0,1–1 µm) sowie eine diskontinuierliche Basalmembran gekennzeichnet.

Austausch von lipidlöslichen Substanzen Für den Austausch lipidlöslicher Substanzen, wie z. B. der Atemgase, steht die gesamte Kapillaroberfläche zur Verfügung, da diese Substanzen die Zellmembran passieren können.

Austausch von Wasser und wasserlöslichen Substanzen Wasser und wasserlösliche Substanzen, wie z. B. Glucose und Elektrolyte, werden überwiegend parazellulär ausgetauscht. Die dafür zur Verfügung stehende Fläche beträgt weniger als 1% der Gesamtoberfläche der Kapillaren. Je größer die Moleküle der wasserlöslichen Substanzen sind, desto stärker eingeschränkt ist ihre Passage durch die Interzellularfugen. So ist die Passage von Plasmaproteinen durch die Kapillarwand nur bedingt möglich, wobei zwischen den einzelnen Organen deutliche Unterschiede bestehen. Während Proteine die Kapillarwand im Gehirn aufgrund des dichten Tight-Junction-Endothels (Blut-Hirn-Schranke, ➔ Abb. 2.37) praktisch nicht passieren können, erlaubt das diskontinuierliche Endothel der Lebersinusoide den Durchtritt von Proteinen ohne Weiteres. Entsprechend unterschiedlich sind die Proteinkonzentrationen im Interstitium der verschiedenen Organe.

MERKE

Der Stoffaustausch zwischen Blut und Gewebe erfolgt überwiegend passiv durch Diffusion und Filtration bzw. Reabsorption in der terminalen Strombahn. Das Kapillarendothel verfügt über inter- und ggf. auch intrazelluläre Poren unterschiedlicher Größe, welche die Durchlässigkeit der Gefäßwand für Wasser und wasserlösliche Substanzen bestimmen.

Filtration und Reabsorption

Der bei Weitem größte Teil des Stoffaustauschs in der Mikrozirkulation erfolgt durch Diffusion. Dies gilt auch für Wasser. Eine gerichtete Bewegung von Stoffen ist bei Diffusion allerdings nur entlang einem Konzentrationsgradienten möglich. Für die Verteilung von Wasser zwischen dem intravaskulären Flüssigkeitskompartiment und dem Interstitium sind deshalb Filtration und Reabsorption die entscheidenden Mechanismen.

Effektiver Filtrationsdruck Treibende Kräfte für den Flüssigkeitsaustausch über die Kapillarwand (➔ Abb. 8.39) sind:

- **Hydrostatischer Druck in der Kapillare** (P_{Kap}): Er wird vom Herzen erzeugt (Blutdruck) und kann in den verschie-

denen Gefäßbetten und bei verschiedenen Bedingungen recht unterschiedlich sein. Im Mittel beträgt der hydrostatische Druck am Anfang der Kapillaren ca. 35 mmHg und fällt zum Ende der Kapillaren auf ca. 15 mmHg ab.

- **Hydrostatischer Druck im Interstitium** (P_{Int}): Er ist gering und kann subatmosphärisch sein. Als normal gelten Werte zwischen ungefähr –5 und +5 mmHg.
- **Kolloidosmotischer Druck des Blutplasmas** (π_{Kap}): Er wird hauptsächlich von den Plasmaproteinen erzeugt und beträgt normalerweise ca. 25 mmHg. Funktionell wirkt er als in die Kapillare hinein gerichteter Flüssigkeitssog. Wegen der niedrigen Filtrationsfraktion in der Mikrozirkulation (ca. 0,5%) ändert sich der kolloidosmotische Druck des Plasmas entlang den Kapillaren praktisch nicht. Eine allerdings sehr bedeutende Ausnahme bilden die Glomeruluskapillaren in der Niere, in denen der kolloidosmotische Druck des Blutplasmas wegen der hohen Filtrationsfraktion (ca. 20%) deutlich ansteigt (➤ Kap. 10).
  127 Text: Filtrationsfraktion
- **Kolloidosmotischer Druck der interstitiellen Flüssigkeit** (π_{Int}): Er variiert mit den stark schwankenden interstitiellen Proteinkonzentrationen in den verschiedenen Organen (z. B. Skelettmuskulatur < 5 g/l, Leber ca. 60 g/l). Bei einer Proteinkonzentration von 20 g/l beträgt er etwa 4 mmHg.

Aus dem in ➤ Abb. 8.39 schematisch dargestellten Zusammenwirken dieser vier Drücke entsteht in der Mikrozirkulation der **effektive Filtrationsdruck** (P_{eff}):

$$P_{eff} = (P_{Kap} - P_{Int}) - (\pi_{Kap} - \pi_{Int}) = \Delta P - \Delta\pi$$

Filtrations-Reabsorptions-Bilanz In der Mikrozirkulation nimmt der hydrostatische Druckgradient ΔP (= transmuraler Druck) entlang den Kapillaren stark ab, da der hydrostatische Druck im Inneren der Kapillaren abfällt, während er sich im Interstitium nicht ändert. Der kolloidosmotische Druckgradient $\Delta\pi$ bleibt entlang den Kapillaren weitgehend konstant (➤ Abb. 8.40). Dies führt zu positiven Werten für den effektiven Filtrationsdruck am Anfang der Kapillaren ($\Delta P > \Delta\pi$) und zu negativen Werten an deren Ende ($\Delta P < \Delta\pi$). Anders ausgedrückt, überwiegen im Verlauf der Kapillaren zunächst die Filtrations- und später die Reabsorptionskräfte. Die Bilanz ist dabei nicht ausgeglichen. Normalerweise werden in der Mikrozirkulation pro Tag etwa 20 l Flüssigkeit filtriert, wovon nur ca. 18 l unmittelbar wieder in die Kapillaren bzw. Venolen reabsorbiert werden. Die übrigen 2 l pro Tag bilden die Lymphe.

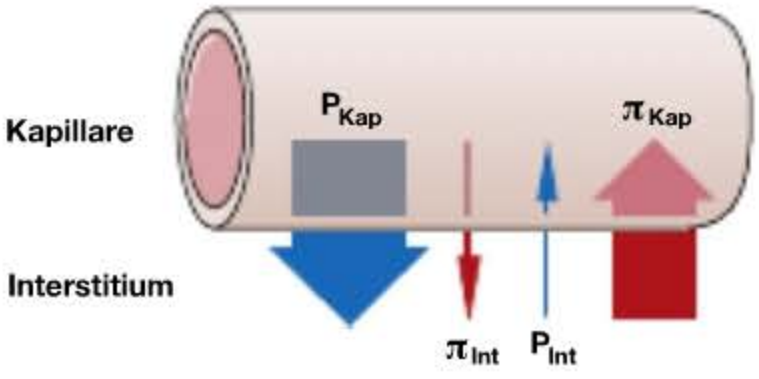


Abb. 8.39 Treibende Kräfte für den Flüssigkeitsaustausch über die Kapillarwand. P_{Int} = hydrostatischer Druck im Interstitium, P_{Kap} = hydrostatischer Druck in der Kapillare, π_{Int} = kolloidosmotischer Druck der interstitiellen Flüssigkeit, π_{Kap} = kolloidosmotischer Druck des Blutplasmas.

Der Einfluss von ΔP und $\Delta\pi$ auf die Filtration und Reabsorption in der Mikrozirkulation (➤ Abb. 8.40) ist in den verschiedenen Organen und innerhalb der Organe in den einzelnen Kapillaren unterschiedlich. Darüber hinaus können sich die Filtrations-Reabsorptions-Charakteristika bei Tonusänderungen der vorgeschalteten Arteriolen (Vasomotion) laufend verändern. Es handelt sich also in Wirklichkeit um ein dynamisches Geschehen, was in ➤ Abb. 8.40 nicht zum Ausdruck kommen kann.

Das pro Zeiteinheit filtrierte Volumen ($\dot{V}$) hängt außer vom effektiven Filtrationsdruck von der zur Verfügung stehenden Filtrationsfläche (A) und von der hydraulischen Leitfähigkeit (L) der Filtrationsbarriere (Kapillarwand) ab. Die beiden zuletzt genannten Faktoren werden häufig zusammengefasst und als Filtrationskoeffizient (K_f) bezeichnet ($K_f = A \times L$):

$$\dot{V} = K_f \times P_{eff} = K_f \times (\Delta P - \Delta\pi) \text{ (Starling-Gleichung)}$$

MERKE

Die Filtrations-Reabsorptions-Bilanz in der Mikrozirkulation wird durch die hydrostatischen und kolloidosmotischen Drücke im Plasma und Interstitium bestimmt. Zwischen der Filtration einerseits und der Reabsorption zusammen mit dem Lymphabfluss andererseits besteht normalerweise ein Gleichgewicht.
118 Text: Reynolds-Zahl

Klinik Störungen der Filtrations-Reabsorptions-Bilanz

Bei vielen Krankheiten bzw. pathologischen Zuständen ist die Filtrations-Reabsorptions-Bilanz in der Mikrozirkulation ge-

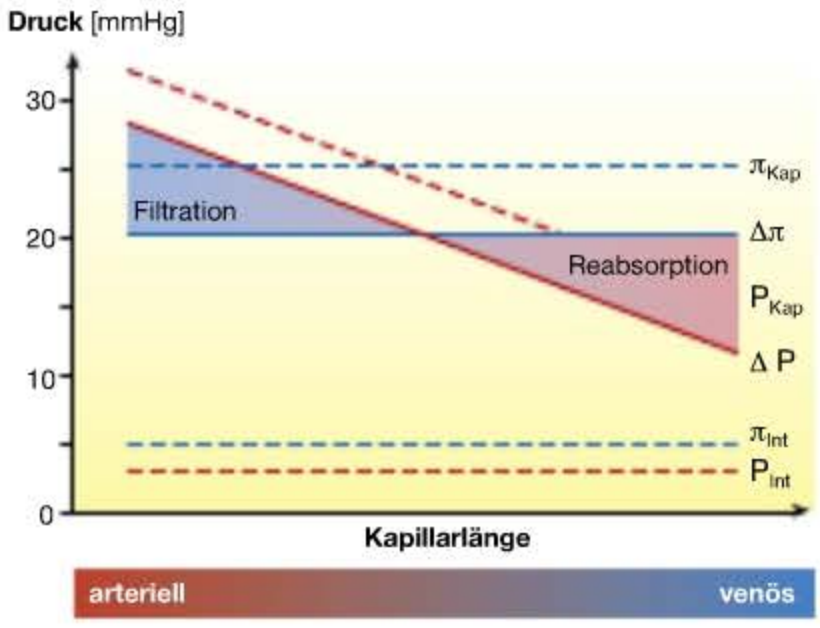


Abb. 8.40 Filtrations-Reabsorptions-Bilanz in der Mikrozirkulation (Schema). Am Anfang der Kapillare ist der hydrostatische Druckgradient (ΔP) größer als der kolloidosmotische ($\Delta\pi$) und es kommt zur Filtration. Entlang der Kapillare nimmt ΔP ab, während $\Delta\pi$ unverändert bleibt. Schließlich wird ΔP geringer als $\Delta\pi$ und es kommt zur Reabsorption. Das filtrierte, aber nicht unmittelbar reabsorbierte Flüssigkeitsvolumen (ca. 2 l/d) wird dem Kreislauf über die Lymphe wieder zugeführt. Es handelt sich um eine idealisierte Darstellung. Das Verhältnis der verschiedenen Drücke zueinander kann in den verschiedenen Organen sehr unterschiedlich sein.

stört – entweder im Sinne einer erhöhten Reabsorption (➤ Abb. 8.41a und ➤ Abb. 8.41b) oder einer verstärkten Filtration (Ödeme) (➤ Abb. 8.41c und ➤ Abb. 8.41d).

Erhöhte Reabsorption Bei starker Dehydrierung (➤ Abb. 8.41a) steigt der kolloidosmotische Druck des Blutplasmas, wodurch die Reabsorption begünstigt wird. Bei Schockzuständen sind der arterielle Blutdruck und damit der hydrostatische Druck in der Mikrozirkulation erniedrigt, was ebenfalls die Reabsorption begünstigt. Der Abfall des hydrostatischen Drucks in der Mikrozirkulation wird beim Schock durch die generalisierte Konstriktion der Widerstandsgefäße (reflektorische Aktivierung des Sympathikus) verstärkt (➤ Abb. 8.41b). Durch die Begünstigung der Reabsorptionskräfte kann bei diesen Zuständen das zirkulierende Blutvolumen erhöht werden (Autoinfusion).

Ödeme Ödeme sind pathologische Flüssigkeitsansammlungen im Interstitium. Sie können durch eine verstärkte Filtration, eine verminderte Reabsorption oder eine Störung des Lymphabflusses entstehen. Als Ursachen kommen infrage:

- eine Verminderung des kolloidosmotischen Drucks des Blutplasmas,
  z. B. bei ernährungsbedingtem Eiweißmangel oder bei Eiweißverlust infolge eines nephrotischen Syndroms (➤ Abb. 8.41c)
- eine Erhöhung des hydrostatischen Drucks in den Kapillaren,
  z. B. bei Herzinsuffizienz, wenn es zum venösen Rückstau des Blutes kommt und der hydrostatische Druck besonders am venösen Ende der Kapillaren (bei Rechtsherzinsuffizienz im Körperkreislauf, bei Linksherzinsuffizienz im Lungenkreislauf) ansteigt (➤ Abb. 8.41d)
- eine erhöhte Durchlässigkeit der Kapillarwand,
  z. B. bei Entzündungen als Folge der Einwirkung lokaler Entzündungsmediatoren (Histamin, Bradykinin u. a.)
- ein verminderter Lymphabfluss,
  z. B. nach Operationen oder als Folge einer Strahlentherapie.

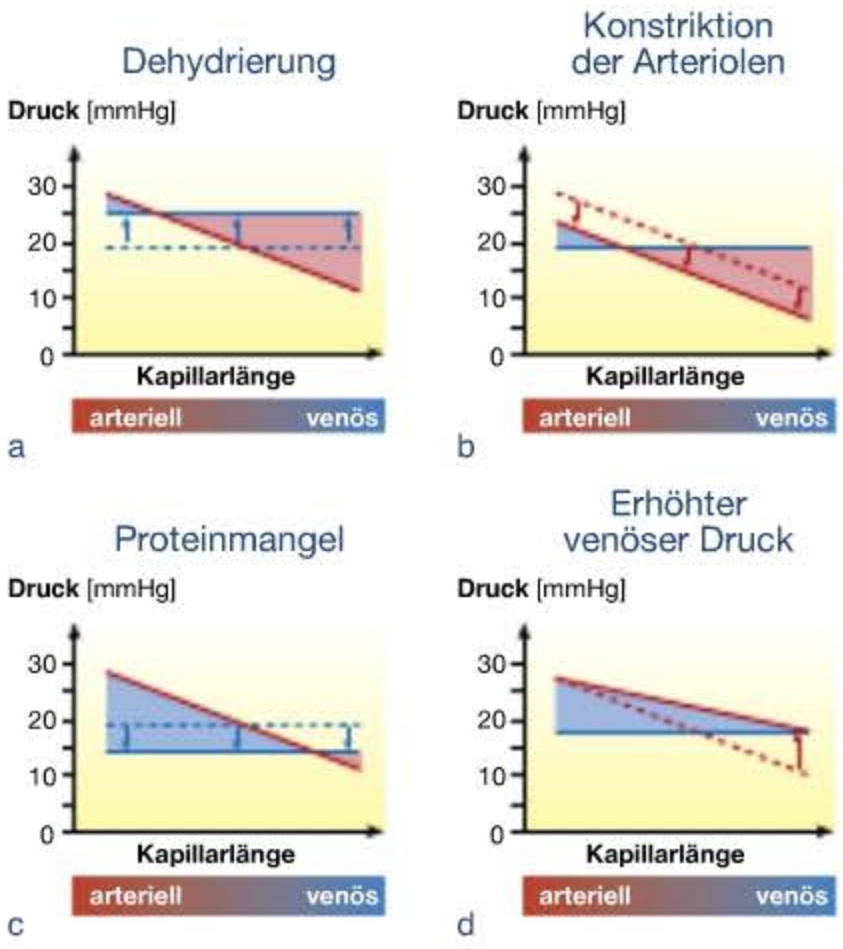


Abb. 8.41 Filtrations-Reabsorptions-Bilanzen unter veränderten Bedingungen. Bei Dehydrierung (**a**) oder Konstriktion der Arteriolen (**b**) (z. B. beim Schock) wird die Reabsorption begünstigt. Bei Proteinmangel (**c**) oder erhöhtem venösem Druck (**d**) (z. B. bei Herzinsuffizienz) wird die Filtration begünstigt und es kommt zu Ödemen.

8.2.5 Niederdrucksystem

Bestandteile des Niederdrucksystems

Zum Niederdrucksystem gehören alle Venen, die gesamte Lungenstrombahn, beide Herzvorhöfe und der rechte Ventrikel sowie der linke Ventrikel während der Diastole. Beim liegenden Menschen steigen die Drücke im Niederdrucksystem normalerweise nicht über 25 mmHg an. Beim ruhig stehenden Menschen können durch den Einfluss der Schwerkraft in den Venen der unteren Körperhälfte allerdings deutlich höhere Drücke entstehen. Das Niederdrucksystem enthält ca. 85% des gesamten Blutvolumens. Die Venen können schon bei niedrigen Drücken und ohne dass sich dadurch die Drücke im Kreislaufsystem merklich ändern, relativ große Blutvolumina aufnehmen (und ggf. auch wieder abgeben). Sie werden deshalb auch als Kapazitätsgefäße bezeichnet.

MERKE

Das Niederdrucksystem enthält ca. 85% des Blutvolumens. Die Venen können ohne Auswirkungen auf den Druck große Blutvolumina aufnehmen bzw. abgeben (Kapazitätsgefäße).

Hämodynamik des Niederdrucksystems

Statischer Blutdruck Bei einem Herzstillstand stellt sich im gesamten Kreislaufsystem ein hydrostatischer Druck von ca. 7 mmHg ein. Dieser Druck wird als **statischer Blutdruck** oder **mittlerer Füllungsdruck** bezeichnet. Er wird durch die Höhe des Blutvolumens und die Gesamtdehnbarkeit des Gefäßsystems bestimmt. Aus kreislaufphysiologischer Sicht ist es interessant, sich einen Moment lang vorzustellen, welche Auswirkungen die Wiederaufnahme einer normalen Herztätigkeit nach einem längere Zeit anhaltenden Herzstillstand auf die Drücke in den herznahen Gefäßen im Hoch- bzw. Niederdrucksystem des Kreislaufs hat (➤ Abb. 8.42). Im Hochdrucksystem steigt der mittlere Druck auf ca. 100 mmHg an, während er im Gegenzug im Niederdrucksystem um lediglich 3 – 5 mmHg abfällt. Ursache dieser unterschiedlichen Änderungen ist u. a. die unterschiedliche Compliance beider Systeme: Wenn das Herz ein bestimmtes Blutvolumen aus dem Niederdrucksystem entnimmt und in das Hochdrucksystem pumpt, verursacht die – in beiden Systemen vom Betrag her gleiche – Volumenänderung im schlecht dehnbaren Hochdrucksystem eine stärkere Druckänderung als im gut dehnbaren Niederdrucksystem.

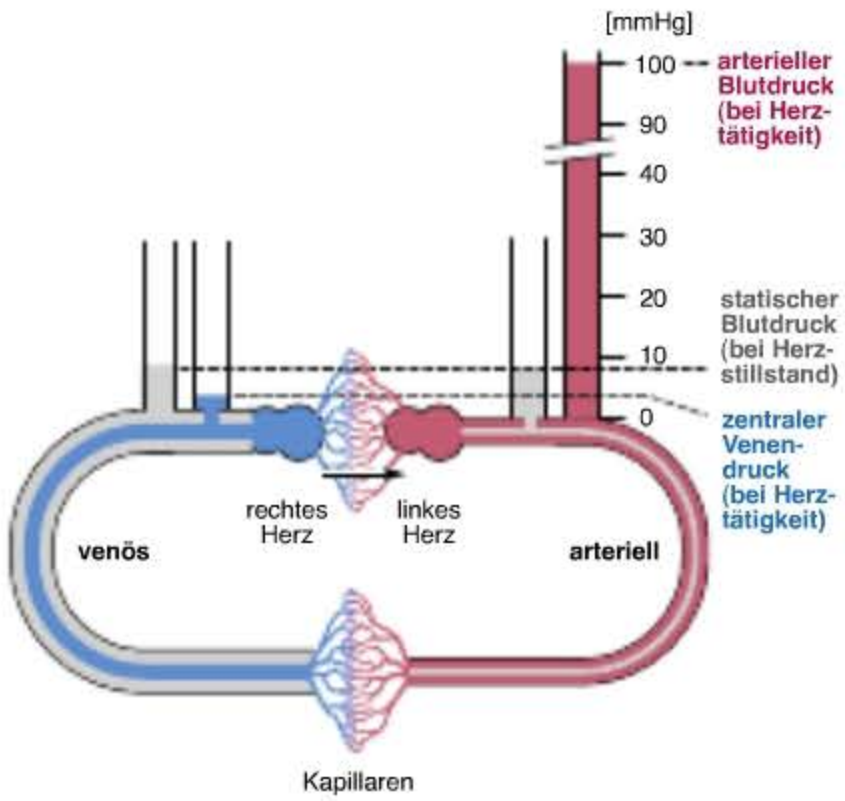


Abb. 8.42 Drücke im venösen und arteriellen System bei Herzstillstand (grau) und bei Herztätigkeit (farbig). Bei Herzstillstand stellt sich im gesamten Gefäßsystem der gleiche statische Blutdruck (ca. 7 mmHg) ein. Bei Aufnahme der Pumptätigkeit des Herzens sinkt demgegenüber der Druck im venösen System nur leicht ab (auf einen zentralen Venendruck von ca. 3 mmHg), während er im arteriellen System stark ansteigt (auf einen mittleren arteriellen Druck von ca. 100 mmHg).

Zentraler Venendruck (ZVD) Im venösen Schenkel des Körperkreislaufs fällt der Druck normalerweise von 15 bis 20 mmHg in den Venolen bis auf wenige mmHg in den herznahen Venen ab. Der Druck in den intrathorakalen Venen und im rechten Vorhof wird als zentraler Venendruck (ZVD) bezeichnet. Er beträgt normalerweise ca. 2–4 mmHg (bzw. ca. 2,7 bis 5,3 cmH_2O) und schwankt mit der Atmung und der Herztätigkeit. Der ZVD kann über einen Katheter, der z. B. über die V. subclavia eingeführt und bis in Herznähe vorgeschoben wird, direkt gemessen werden. Unter intensivmedizinischen Bedingungen ist der ZVD eine wichtige Größe zur Beurteilung des **Füllungszustandes** des Gefäßsystems.

Außer vom Füllungszustand des Kreislaufs hängt der ZVD auch von der Auswurfleistung des rechten Herzens ab. Ist diese eingeschränkt **(Herzinsuffizienz),** staut sich das Blut vor dem rechten Ventrikel und der ZVD steigt. Umgekehrt hängt die Auswurfleistung des Herzens über den Frank-Starling-Mechanismus vom enddiastolischen Füllungsvolumen und damit vom ZVD ab. So steigt z. B. bei der akuten Infusion eines großen Flüssigkeitsvolumens der ZVD. Der erhöhte ZVD bewirkt eine stärkere Füllung des Ventrikels während der Diastole, welche wiederum über den Frank-Starling-Mechanismus zu einer erhöhten Auswurfleistung des Herzens führt (s. o.).

119 Text: Hydrostatischer Druck einer Flüssigkeitssäule

MERKE

Bei erhöhtem zentralem Venendruck nimmt die Füllung des rechten Ventrikels während der Diastole und damit (über den Frank-Starling-Mechanismus) die Auswurfleistung des Herzens zu. Umgekehrt kann ein erhöhter zentraler Venendruck Ausdruck einer verminderten Auswurfleistung des Herzens sein.

Venenpuls Während der Herzaktion entstehen in den Vorhöfen charakteristische Druckschwankungen, die sich retrograd, also entgegen der Strömungsrichtung des Blutes, in die herznahen Venen ausbreiten. Der Venenpuls in der V. jugularis reflektiert den Druckverlauf im rechten Vorhof (➔ Abb. 8.43). Die Registrierung des Venenpulses in der V. jugularis ist nur im Liegen möglich, weil die Halsvenen bei aufrechter Körperhaltung kollabieren. Eine typische Venenpulskurve hat drei Wellen und zwei Täler:

- Die **a-Welle** entsteht durch den Druckanstieg infolge der Vorhofkontraktion am Ende der Ventrikeldiastole.
- Während der unmittelbar anschließenden Anspannungsphase des Ventrikels wölbt sich die geschlossene Trikuspidalklappe (wie ein aufgeblähtes Segel) in das Vorhoflumen. Die dadurch ausgelöste Druckerhöhung verursacht die **c-Welle.**
- Während der Austreibungsphase des Ventrikels wird die Ventilebene in Richtung auf die Herzspitze verschoben (➔ Abb. 8.25). Dabei wird der Vorhof gedehnt und der Vorhofdruck fällt stark ab **(x-Tal).**
- Während der Erschlaffungsphase des Ventrikels wird die Ventilebene bei geschlossener Trikuspidalklappe in Richtung auf die Herzbasis zurückverlagert (➔ Abb. 8.25). Der dadurch ausgelöste Druckanstieg im Vorhof verursacht die **v-Welle.**
- Schließlich übersteigt der Druck im rechten Vorhof den Druck im rechten Ventrikel. Die Trikuspidalklappe öffnet sich (Beginn der Füllungsphase des Ventrikels) und es kommt zu einem erneuten Druckabfall im Vorhof **(y-Tal).** Danach steigt der Druck im Vorhof durch das aus dem venösen System nachströmende Blut langsam wieder an, bis der Zyklus mit der nächsten a-Welle gegen Ende der Ventrikeldiastole von neuem beginnt.

Der Venenpuls wird durch die Atemtätigkeit modifiziert **(abdominothorakaler Pumpmechanismus):** Während der Inspiration wird der negative intrathorakale Druck verstärkt, sodass der Druck in den herznahen Venen insgesamt absinkt und negative (subatmosphärische) Werte erreicht. Dadurch wird das Blut aus der Peripherie in Richtung auf das rechte Herz angesaugt. Die Wirkung dieses Sogs wird durch den Anstieg des intraabdominalen Drucks bei der inspiratorischen Senkung des Zwerchfells noch verstärkt. Während der Exspiration steigt der Druck in den herznahen Venen mit dem zunehmenden intrathorakalen Druck wieder an.

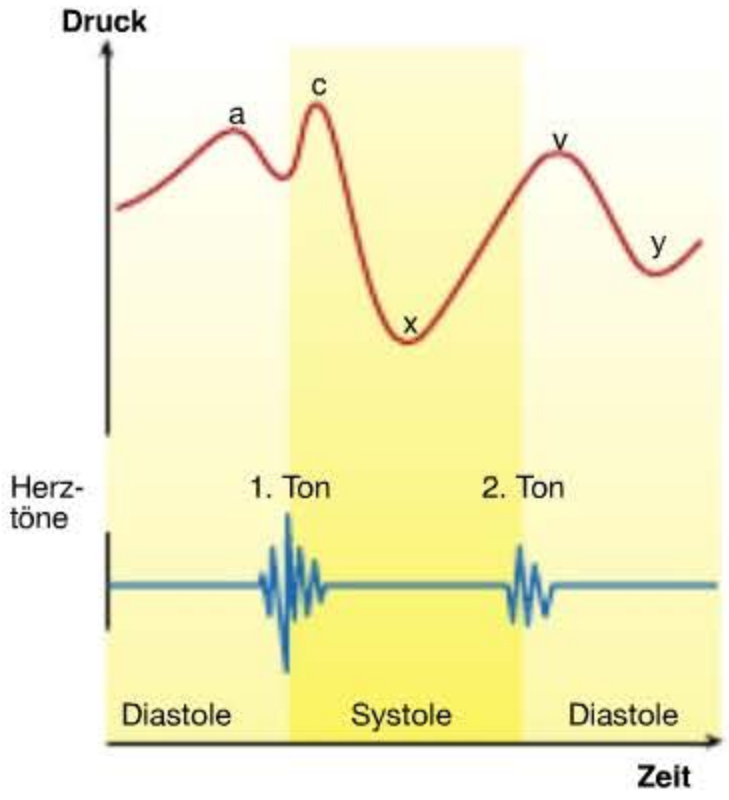


Abb. 8.43 Venenpuls und dessen zeitliche Beziehung zu den Herztönen. Der Venenpuls wurde in der V. jugularis superficialis registriert und reflektiert im Wesentlichen die Druckänderungen im rechten Vorhof während der Herzaktion. Diastole und Systole beziehen sich auf die Ventrikelfunktion. Näheres siehe Text.

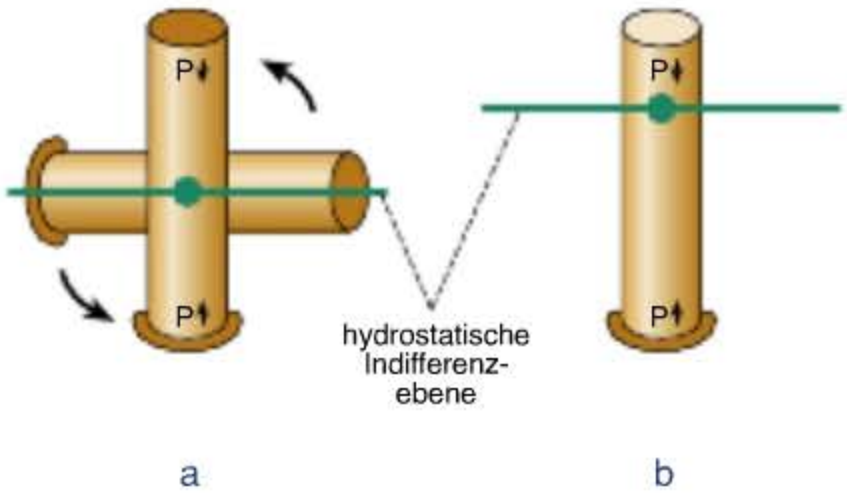


Abb. 8.44 Einfluss der Schwerkraft auf den hydrostatischen Druck in einem Modellzylinder.
a Wird ein langgestreckter, geschlossener und mit einer Flüssigkeit gefüllter Zylinder von der waagerechten in die senkrechte Position gebracht, kommt es durch den Einfluss der Schwerkraft im unteren Teil des Zylinders zu einem Anstieg und im oberen zu einem Abfall des hydrostatischen Drucks. In der hydrostatischen Indifferenzebene ändert sich der Druck nicht.
b Die Lage der hydrostatischen Indifferenzebene hängt von den elastischen Wandeigenschaften ab. Wird der Zylinder an beiden Enden mit Membranen unterschiedlicher Dehnbarkeit verschlossen, so verschiebt sich die hydrostatische Indifferenzebene in Richtung auf die Membran mit der größeren Dehnbarkeit.

MERKE

Der Venenpuls reflektiert den Druckverlauf im rechten Vorhof. Er wird durch die Atmung modifiziert.

Schwerkraft und Drücke im Kreislaufsystem Angaben über Drücke im Kreislauf beziehen sich in der Regel auf den liegenden Menschen, weil unter diesen Umständen der Einfluss der Schwerkraft vernachlässigbar gering ist. Im Vergleich zum liegenden sind beim stehenden Menschen die **Drücke** in den oberen Körperpartien niedriger und in den unteren Körperpartien höher. Die Unterschiede sind teilweise erheblich.

Die wesentlichen physikalischen Grundlagen für diesen Sachverhalt können an einem einfachen Modell erläutert werden (➤ Abb. 8.44). In einem langgestreckten, geschlossenen und mit einer Flüssigkeit gefüllten Zylinder herrscht ein bestimmter Druck. Liegt der Zylinder waagrecht, kann der Einfluss der Schwerkraft vernachlässigt werden und der Druck ist an allen Stellen innerhalb des Zylinders praktisch gleich. Wird der Zylinder in die senkrechte Position gebracht, nimmt der Druck in der unteren Zylinderhälfte unter dem Einfluss der Schwerkraft zu und in der oberen Zylinderhälfte ab. Dazwischen liegt eine Ebene, in der sich der Druck bei Lagewechsel des Zylinders nicht ändert und die deshalb als **hydrostatische Indifferenzebene** bezeichnet wird. Der vom Gewicht der Flüssigkeitssäule am Boden des Zylinders erzeugte hydrostatische Druck lässt sich berechnen:

120 Animation: Venenklappenfunktion

$$\text{Druck} = \frac{\text{Kraft}}{\text{Fläche}} = \frac{\text{Masse} \times \text{Beschleunigung}}{\text{Fläche}}$$
$$= \frac{\text{Dichte} \times \text{Volumen} \times \text{Beschleunigung}}{\text{Fläche}}$$

Nach mathematischer Kürzung des Quotienten durch den Faktor „Fläche" ergibt sich:

$$\text{Druck} = \text{Dichte} \times \text{Höhe} \times \text{Beschleunigung}$$

Im Kreislaufsystem des Menschen liegt die hydrostatische Indifferenzebene nicht genau in der Körpermitte, sondern etwas oberhalb davon (ca. 5 cm unterhalb des Zwerchfells, ➤ Abb. 8.45). Um zu verstehen, warum das so ist, wird das Modell erweitert (➤ Abb. 8.44b). Jetzt wird der Zylinder an beiden Enden mit je einer Membran verschlossen, deren Dehnbarkeit (Compliance) unterschiedlich ist. Unter diesen Umständen verschiebt sich die hydrostatische Indifferenzebene in Richtung auf die stärker dehnbare Membran. Im Kreislaufsystem ist die Compliance der Gefäße in der oberen Körperhälfte insgesamt höher als in der unteren.

Unterbrechung der intravasalen Blutsäule Beim Übergang vom Liegen zum Stehen nehmen die arteriellen und venösen Drücke in den oberen Körperpartien ab und in den unteren Körperpartien zu. Das Ausmaß dieser Veränderungen entspricht im arteriellen System weitgehend den Erwartungen aufgrund der oben dargelegten physikalisch-theoretischen Überlegungen (➤ Abb. 8.45). Im venösen System fallen die Veränderungen aber meist geringer aus. Dies liegt vor allem daran, dass die intravasale Blutsäule im venösen im Gegensatz zum arteriellen System häufig unterbrochen ist. Dadurch trägt nicht die

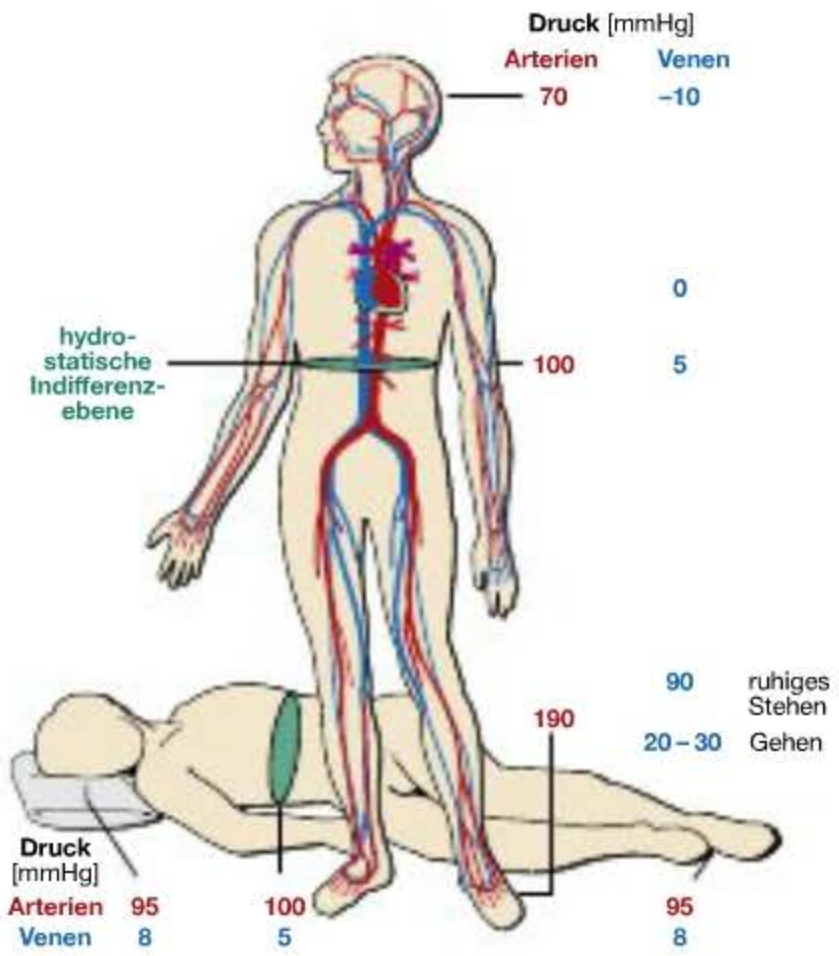


Abb. 8.45 Einfluss der Schwerkraft auf die arteriellen und venösen Drücke im Körperkreislauf. Im venösen System ist die Blutsäule beim aufrecht stehenden Menschen an verschiedenen Stellen unterbrochen (z. B. durch den Kollaps der Venen beim Austritt aus dem knöchernen Schädel oder durch die Venenklappen und die Muskelpumpe in den Beinen). Dadurch fallen die Druckunterschiede zwischen der liegenden und stehenden Position im venösen System häufig geringer aus als im arteriellen.

gesamte venöse Blutsäule, sondern jeweils nur ein Teil davon zum schwerkraftbedingten hydrostatischen Druck bei.

Bei einer ununterbrochenen venösen Blutsäule zwischen der hydrostatischen Indifferenzebene und dem Sinus sagittalis müsste dort der Blutdruck bei ca. –50 mmHg liegen. In Wirklichkeit beträgt der Druck im Sinus sagittalis beim aufrecht stehenden Menschen ca. –10 mmHg. Dies liegt daran, dass die Venen des Kopfes durch den atmosphärischen Druck komprimiert werden, sobald sie den knöchernen Schädel verlassen, wodurch die Blutsäule unterbrochen wird. Das zum Herzen fließende Blut kann die Kompression leicht überwinden, sobald der intravasale Druck minimal über dem Atmosphärendruck liegt.

In den Venen des Fußrückens beträgt der Druck beim ruhig stehenden Menschen ca. 90 mmHg. Er nimmt damit beim Übergang vom Liegen zum Stehen um etwa denselben Betrag zu wie der Druck in den Arterien des Fußrückens. Beim Gehen sinkt der Druck in den Venen des Fußrückens innerhalb einiger Sekunden auf ca. 20–30 mmHg ab. Durch die Kontraktion der Beinmuskulatur beim Gehen werden die Venen komprimiert und die Venenklappen, die beim ruhigen Stehen geöffnet sind, geschlossen. Dadurch wird die Blutsäule unterbrochen und der Blutstrom zum Herzen begünstigt. Allerdings fällt der Druck in den Beinvenen beim Gehen nur allmählich ab und erreicht erst nach einigen Schritten dauerhaft Werte von 20 bis 30 mmHg. Die Effektivität der Muskelpumpe ist herabgesetzt, wenn die Beinvenen bei hohen Umgebungstemperaturen dilatiert sind (➤ Kap. Thermoregulation).

MERKE

Bei aufrechter Körperhaltung übt die Schwerkraft einen starken Einfluss auf die intravasalen Drücke im arteriellen und venösen System aus. Dadurch steigen die Drücke in den unteren Körperpartien und fallen in den oberen. Die hämodynamische Indifferenzebene liegt ca. 5 cm unterhalb des Zwerchfells. Der Einfluss der Schwerkraft auf die venösen Drücke wird in den oberen Körperpartien durch Gefäßkollaps und in den unteren durch die Muskelpumpe abgeschwächt.

Klinik Veneninsuffizienz

Insuffiziente Venenklappen können Ursache für einen Symptomenkomplex mit Ödemen, subfaszialer Stauung und Hautveränderungen sein, der in der Klinik häufig verkürzt als *Veneninsuffizienz* (eigentlich Venenklappeninsuffizienz) bezeichnet wird. Ausgangspunkt für die Entwicklung des Krankheitsbildes sind meist sog. Varizen (Krampfadern), d. h. unregelmäßig erweiterte und geschlängelte Venen. Durch die Erweiterung des Venenlumens können die Klappen nicht mehr richtig schließen. In der Folge fördert die Muskelpumpe das Blut nicht mehr nur zum Herzen, sondern auch nach distal, also retrograd, wodurch sich die Situation weiter verschlechtert (Circulus vitiosus). Die Ödeme sind Ausdruck des gestörten Filtrations-Reabsorptions-Gleichgewichts in der Mikrozirkulation durch den anhaltend hohen venösen Druck.

8.2.6 Kreislaufregulation

Die an der Kreislaufregulation beteiligten Mechanismen haben die Aufgabe, jederzeit, d. h. auch unter den verschiedensten Belastungsbedingungen mit zum Teil stark variierendem Bedarf in einzelnen Organen, eine bedarfsgerechte Durchblutung der Organe sicherzustellen. Eine gleichzeitige maximale Durchblutung aller Organe verbietet sich für den Organismus aus Gründen der Energieökonomie. Nach dem Ohm'schen Gesetz entspricht die Durchblutung $\dot{Q}$ dem Quotienten aus Perfusionsdruck (ΔP) und Strömungswiderstand (R) ($\dot{Q} = \Delta P/R$) (➤ Kap. 8.2.2). Die Durchblutung der Organe lässt sich demnach über den Perfusionsdruck oder über den Widerstand regulieren:

- Eine Regulation über den Perfusionsdruck würde bedeuten, dass der Widerstand grundsätzlich niedrig sein müsste, sodass er bei erhöhtem Bedarf durch eine Erhöhung des Perfusionsdrucks leicht überwunden werden kann. Da die Durchblutung der einzelnen Organe bedarfsabhängig sehr stark schwanken kann (z. B. um den Faktor 20 in der Skelettmuskulatur), müsste dieser große Schwankungsbereich auch für den Perfusionsdruck gelten, was sehr große Anforderungen an die Anpassungsfähigkeit des Herz-Kreislauf-Systems stellen würde.

121 Fall: Kreislaufregulation und Messung von Kreislaufparametern

- Für den Säugetierorganismus hat es sich als vorteilhaft erwiesen, die Durchblutung seiner Organe überwiegend über den Widerstand und weniger über den Perfusionsdruck zu regulieren. Dabei erzeugt das Herz einen hohen Druck gegen einen ebenfalls hohen, aber sehr variablen und in den einzelnen Organen „individuell" einstellbaren Widerstand. Diese Strategie ermöglicht eine rasche Anpassung der Durchblutung bei wechselndem Bedarf in den einzelnen Organen und stellt darüber hinaus weniger hohe strukturelle Anforderungen an die Anpassungsfähigkeit des Herz-Kreislauf-Systems.

Selbstverständlich schließen sich die beiden unterschiedlichen Strategien der Regulation der Organdurchblutung gegenseitig nicht aus, sodass neben dem Strömungswiderstand auch der Perfusionsdruck reguliert werden kann und muss. Im Folgenden sind zunächst die Mechanismen der lokalen Durchblutungsregulation (Widerstand) und danach die Prinzipien der Regulation des arteriellen Blutdrucks (Perfusionsdruck) beschrieben.

122 Animation: Blutkreislauf – Regulation

Grundlagen der Durchblutungsregulation

Unter Ruhebedingungen erhalten die Skelettmuskulatur, beide Nieren und der Magen-Darm-Trakt die jeweils größten Einzelanteile am Herzzeitvolumen (➤ Abb. 8.46). Bezogen auf das Organgewicht, ist die Niere das mit Abstand am besten durchblutete große Organ. Der Regulationsbereich (Abstand zwischen Ruhe- und maximaler Durchblutung) ist in der Skelettmuskulatur (etwa Faktor 20) am größten, gefolgt von der Haut (etwa Faktor 15). Die Durchblutung wird in allen Organen hauptsächlich über Veränderungen des lokalen Strömungswiderstandes reguliert. Dazu stehen prinzipiell folgende Mechanismen zur Verfügung:

- vegetative (vor allem sympathische) Innervation der Gefäße,
- zirkulierende und lokale Hormone,
- endotheliale Faktoren,
- lokal-chemische Faktoren.

Vegetative Innervation der Gefäße

Sympathikus Alle Blutgefäße mit Ausnahme der Kapillaren sind sympathisch innerviert, wenn auch in sehr unterschiedlichem Ausmaß. Angriffspunkte der sympathischen Innervation sind besonders die Arteriolen und kleinen Arterien (Regulation des Gefäßwiderstands und des Filtrations-Reabsorptions-Gleichgewichts) sowie in geringem Maße die Venolen und Venen (Änderung der Herzfüllung). Eine besonders ausgeprägte sympathische Innervation findet sich an den Gefäßen der Haut, der Nieren und des Splanchnikusgebietes; weniger ausgeprägt ist sie in der Skelettmuskulatur, im Gehirn und an den Koronarien.

Parasympathikus Eine parasympathische cholinerge Innervation der Blutgefäße gibt es nur in wenigen Organen wie dem Herzen, dem Gehirn und den Genitalorganen. Ihre Bedeutung ist weitgehend unklar. An den Genitalien bewirkt die Stimulation des Parasympathikus eine Weitstellung der Widerstandsgefäße und fördert so die Blutfüllung des erektilen Gewebes.

Wirkungsmechanismus Transmitter der perivaskulären postganglionären sympathischen Nervenfasern ist, wie auch andernorts im Organismus (mit Ausnahme der Schweißdrüsen), **Noradrenalin.** Adrenalin wird von postganglionären sympathischen Neuronen zwar nicht synthetisiert, kann aber von diesen aufgenommen und bei Stimulation zusammen mit Noradrenalin in geringem Maß freigesetzt werden. Die Existenz einer sympathisch-cholinergen Innervation von Blutgefäßen in der Skelettmuskulatur wird diskutiert, ist aber beim Menschen nicht gesichert.

Noradrenalin wird in unmittelbarer Nähe der glatten Gefäßmuskelzellen aus den Varikositäten postganglionärer sympathischer Nervenfasern freigesetzt und bewirkt über die Stimulation postsynaptischer α-Adrenozeptoren (hauptsächlich α_1- aber auch α_2-Rezeptoren) eine Vasokonstriktion:

- Second Messenger ist bei den α_1-**Adrenozeptoren** Inositoltriphosphat (IP_3), welches die Freisetzung von Ca^{2+} aus dem sarkoplasmatischen Retikulum stimuliert und dadurch die Vasokonstriktion fördert.
- Die Stimulation von α_2-**Adrenozeptoren** führt zu einer Hemmung der Adenylatcyclase und dadurch zu einer Abnahme der intrazellulären cAMP-Konzentration. α_2-

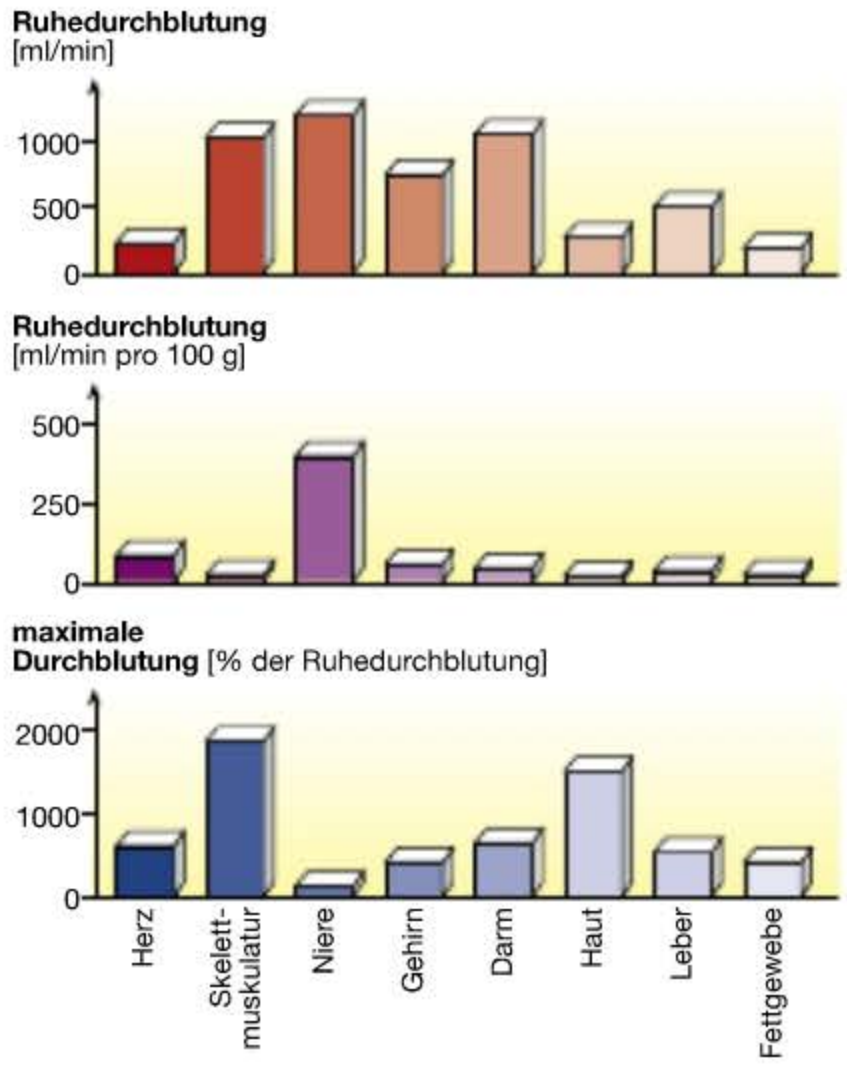


Abb. 8.46 Durchblutung verschiedener Organe in Ruhe und bei maximaler Aktivität. Bezogen auf das Organgewicht, ist die Niere das unter Ruhebedingungen am stärksten durchblutete Organ. Die größte Steigerungsfähigkeit der Durchblutung bei Belastung findet sich in der Skelettmuskulatur.

Adrenozeptoren finden sich auch an der Membran der präsynaptischen Varikositäten, wo sie die Freisetzung von Noradrenalin hemmen (negativer Feedback-Mechanismus).

Die an der glatten Gefäßmuskulatur ebenfalls vorhandenen, vasodilatierend wirkenden β_2-Rezeptoren werden von Noradrenalin praktisch nicht stimuliert.

Die postganglionären sympathischen Nervenfasern weisen in Ruhe eine niederfrequente Entladungsrate (wenige Aktionspotenziale pro Sekunde) auf, sodass laufend eine gewisse Menge Noradrenalin aus den Varikositäten freigesetzt wird. Dadurch wird der normale Spannungszustand der Gefäße **(Ruhetonus)** entscheidend mit bestimmt. Ausgehend vom Ruhetonus kann der Gefäßdurchmesser durch Erhöhung oder Verminderung der sympathischen Nervenaktivität verkleinert oder vergrößert werden. Die Dichte der α- und β-Adrenozeptoren in der Membran der glatten Gefäßmuskelzellen und die Bedeutung der sympathischen Nervenaktivität für den Ruhetonus der Gefäße sind in den einzelnen Organen unterschiedlich.

MERKE

Die tonische Aktivität (dauernde Entladungen) der sympathischen Nervenfasern bestimmt den Tonus (Spannungszustand) der glatten Muskulatur der Gefäße.

Zirkulierende und lokale Hormone

Der Tonus der Widerstandsgefäße wird von zahlreichen zirkulierenden und lokalen Hormonen beeinflusst:

- Nach der „klassischen" Vorstellung werden Hormone in spezialisierten Drüsen gebildet und gelangen mit dem Blutstrom an vom Bildungsort entfernt liegende Zielzellen (endokrine Wirkung, zirkulierende Hormone).
- Darüber hinaus gibt es Hormone, die lokal im Gewebe (z. B. in der Gefäßwand) synthetisiert werden und, ohne den Weg über das Blut zu nehmen, direkt auf Zielzellen in der unmittelbaren Nachbarschaft ihrer Ursprungszelle wirken (parakrine Wirkung, lokale Hormone).

Zwischen den beiden Gruppen gibt es keine scharfe Grenze. In manchen Fällen kommt dieselbe Substanz (z. B. Angiotensin II) sowohl als zirkulierendes als auch als lokales Hormon vor. Bei den zirkulierenden Hormonen mit direkter Gefäßwirkung handelt es sich vor allem um die Catecholamine (Adrenalin, Noradrenalin) sowie um Peptide (z. B. Angiotensin II, Vasopressin [= antidiuretisches Hormon, ADH]). Die lokalen Hormone sind im Wesentlichen Peptide (z. B. Bradykinin, Angiotensin II), biogene Amine (z. B. Histamin) oder Eicosanoide (z. B. Prostaglandine, Thromboxan A_2).

Adrenalin und Noradrenalin Die zirkulierenden Catecholamine Adrenalin und Noradrenalin entstammen dem Nebennierenmark. Noradrenalin gelangt darüber hinaus aus perivaskulären Nervenfasern in die Blutbahn **(Spillover).** Obwohl im Nebennierenmark etwa viermal so viel Adrenalin gebildet wird wie Noradrenalin, ist die Plasma-Noradrenalinkonzentration normalerweise höher als die Plasma-Adrenalinkonzentration. Während Noradrenalin an der glatten Gefäßmuskulatur nur α-Adrenozeptoren stimuliert, wirkt Adrenalin sowohl auf α- als auch auf β_2-Adrenozeptoren; auf letztere sogar mit höherer Affinität. Adrenalin kann deshalb bei niedriger Konzentration in Gefäßgebieten mit hoher β_2-Adrenozeptoren-Dichte (z. B. Skelettmuskulatur) eine Vasodilatation auslösen, die allerdings bei höheren Adrenalinkonzentrationen durch die dann überwiegende α-Adrenozeptor-vermittelte Vasokonstriktion aufgehoben wird („Adrenalin-Umkehr"). Beide Catecholamine stimulieren an der Herzmuskulatur β_1-Adrenorezeptoren. An der glatten Muskulatur der Gefäße kommt dieser Rezeptorsubtyp aber praktisch nicht vor.

MERKE

Noradrenalin wirkt konstriktorisch über Aktivierung von α-Rezeptoren, während Adrenalin in niedrigen Konzentrationen Blutgefäße dilatieren kann (β-Rezeptoren) und in höheren Konzentrationen konstringiert (α-Rezeptoren).

123 Animation: Blutdruckwerte – Übung

Klinik Phäochromozytom

In seltenen Fällen (< 0,1%) kann ein arterieller Bluthochdruck (Hypertonie) auf einen von den chromaffinen Zellen des sympathischen Nervensystems ausgehenden Tumor zurückzuführen sein. Die Tumoren sind meist, aber nicht immer, im Nebennierenmark lokalisiert und sezernieren fortlaufend oder anfallsartig große Mengen von Noradrenalin und meistens auch Adrenalin. Die Folgen sind eine persistierende Hypertonie und/oder anfallsartig auftretende Hochdruckkrisen.

Angiotensin II Angiotensin II ist das Effektorpeptid des Renin-Angiotensin-Systems. Es entsteht über eine Enzymkaskade, an deren Anfang aus dem α_2-Globulin Angiotensinogen das biologisch unwirksame Dekapeptid Angiotensin I abgespalten wird. Diese Reaktion wird durch das aus dem juxtaglomerulären Apparat der Niere in die Blutbahn freigesetzte Renin katalysiert (➤ Kap. 10). Durch Abspaltung von 2 weiteren Aminosäuren durch das Angiotensin-I-Konversionsenzym (ACE) entsteht Angiotensin II. ACE ist ein membranständiges Enzym, welches hauptsächlich im Endothel der Lungenstrombahn, aber auch in anderen Blutgefäßen und Geweben vorkommt. Angiotensin II wirkt stark vasokonstriktorisch, löst über seine Wirkung auf das ZNS Durst aus und fördert die Freisetzung von Aldosteron aus der Nebennierenrinde.

Klinik Nierenarterienstenose

Die Minderdurchblutung einer Niere infolge einer Verengung der Nierenarterie (Nierenarterienstenose) ist ein starker Reiz für die Reninfreisetzung aus dem juxtaglomerulären Apparat. Ursachen für eine Nierenarterienstenose sind meistens Fehlbildungen oder Schwächen im Gefäßwandaufbau (fibromuskuläre Dysplasie) oder atherosklerotische Veränderungen der Gefäßwand. Die anhaltende Aktivierung des Renin-Angiotensin-Systems führt zu einer chronischen Erhöhung des arteriel-

len Blutdrucks (renovaskuläre Hypertonie). Durch Beseitigung der Stenose (Ballondilatation) lässt sich der Blutdruck in der Regel rasch und dauerhaft normalisieren.

Vasopressin Das in der wissenschaftlichen Literatur überwiegend als Vasopressin bezeichnete Hormon ist identisch mit dem antidiuretischen Hormon (ADH). Das Peptid wird im Hypothalamus (Nuclei supraopticus und paraventricularis) gebildet, gelangt über axonalen Transport in die Neurohypophyse (Hypophysenhinterlappen) und wird dort in die Blutbahn abgegeben (➤ Abb. 8.47). Stimuli für die Vasopressin-Freisetzung sind ein Anstieg der Plasmaosmolalität bzw. ein Abfall des Blutdrucks oder des Blutvolumens. Vasopressin wirkt, wie der Name sagt, vasokonstriktorisch. In der Niere fördert es den Einbau von Wasserkanälen (Aquaporin-2) in die luminale Membran der Tubulszellen des Sammelrohrs und wirkt dadurch antidiuretisch (➤ Kap. 10).

Bradykinin und Histamin Bradykinin und Histamin sind lokal wirksame Vasodilatatoren. Beide Stoffe bewirken nicht nur eine Zunahme der lokalen Durchblutung, sondern erhöhen auch die Kapillarpermeabilität, wodurch sie zur Entstehung lokaler Ödeme (z. B. bei Entzündungen) beitragen können.

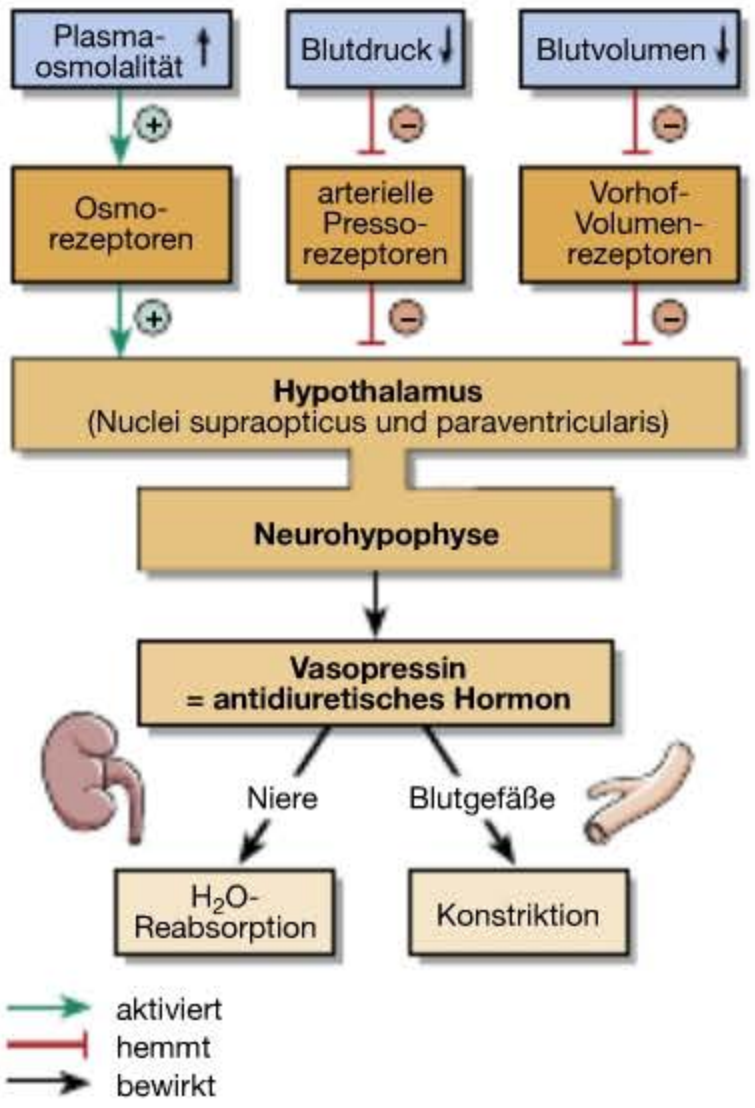


Abb. 8.47 Vasopressin (antidiuretisches Hormon, ADH). Stimuli für die Vasopressinfreisetzung aus der Neurohypophyse sind ein Anstieg der Plasmaosmolalität und ein Abfall des Blutdrucks oder des Blutvolumens. Bei einem Abfall des Blutdrucks werden die arteriellen Pressorezeptoren gehemmt. Dadurch wird die inhibitorische Wirkung der Pressorezeptor-Afferenzen auf die Vasopressinfreisetzung abgeschwächt und es wird mehr Vasopressin in die Blutbahn abgegeben (Prinzip der Disinhibition = Hemmung der Hemmung). Ein analoges Prinzip führt bei einem Abfall des Blutvolumens zu einer Steigerung der Vasopressinfreisetzung. Vasopressin fördert die renale Reabsorption von Wasser und wirkt vasokonstriktorisch.

Eicosanoide Unter dem Begriff Eicosanoide werden die biologisch wirksamen Metaboliten der Arachidonsäure (= Eicosatetraensäure) zusammengefasst. Zu ihnen gehören vasodilatatorisch wirksame Substanzen wie das in Endothelzellen gebildete Prostacyclin (= Prostaglandin I_2, PGI_2) und Vasokonstriktoren wie das in Thrombozyten gebildete Thromboxan A_2.

Endotheliale Faktoren

Die Endothelzellen synthetisieren zahlreiche gefäßwirksame Substanzen. Dazu gehören neben dem bereits erwähnten Prostacyclin und anderen Prostaglandinen das Stickstoffmonoxid (NO) und die Endotheline. Die Tatsache, dass das Endothel einen potenten Vasodilatator (oder mehrere solcher Substanzen) freisetzt, war lange bekannt, bevor man diese Funktion einer einzelnen Substanz zuordnen konnte. In dieser Zeit wurde der auch heute noch teilweise gebräuchliche Begriff Endothelium-derived Relaxing Factor geprägt. Dieser Faktor wird heute, trotz der Existenz weiterer vasodilatierender Faktoren aus dem Endothel, weitgehend mit NO gleichgesetzt.

Stickstoffmonoxid NO ist ein kurzlebiges Radikal (Halbwertszeit im Sekundenbereich), das über eine Ca^{2+}-abhängige endotheliale NO-Synthase (eNOS) aus der Aminosäure L-Arginin gebildet wird (➤ Abb. 8.48). Es ist ein starker Vasodilatator und bewirkt darüber hinaus eine Hemmung der Plättchenaggregation. Bereits unter Ruhebedingungen kommt es in den meisten Gefäßen zu einer kontinuierlichen NO-Freisetzung. Das Ausmaß der **Bildung und Freisetzung** von NO aus den Endothelzellen wird durch zahlreiche gefäßwirksame Substanzen moduliert und ist darüber hinaus abhängig von der durch das strömende Blut erzeugten mechanischen Schubspannung:

- Zu den Substanzen, die über die Stimulation ihrer jeweiligen spezifischen Rezeptoren die NO-Synthese stimulieren, gehören u. a. Acetylcholin, Bradykinin und Endothelin.

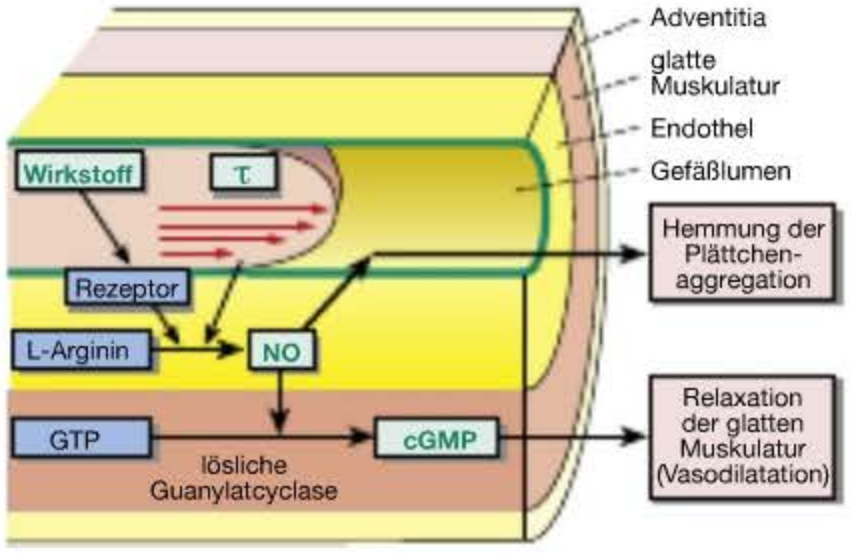


Abb. 8.48 Stickstoffmonoxid (NO). Die NO-Freisetzung aus dem Endothel wird durch mechanische Schubspannung (τ) und zahlreiche Wirkstoffe, wie z. B. Acetylcholin, Bradykinin und Endothelin, gefördert. NO stimuliert die lösliche Guanylatcyclase und fördert so die Vasorelaxation.

- Die an der Endothelzelloberfläche einwirkende Schubspannung führt über mehrere intrazelluläre Zwischenschritte, an denen u. a. sog. Adhäsionsmoleküle (intregrale Membranproteine) beteiligt sind, zur vermehrten NO-Bildung (➤ Abb. 8.48). Dieser Prozess ist vor allem an den kleinen Arterien und Arteriolen wirksam. Die physiologische Bedeutung dieses Mechanismus besteht darin, die Durchblutungsreserve eines Gefäßgebietes bei Bedarf optimal auszunutzen. In Geweben mit belastungsbedingt erhöhtem Stoffwechsel wird die terminale Strombahn durch lokal-chemische Faktoren (s. o.) erweitert. Dies führt aber nur dann zu einer angemessenen Erhöhung der Durchblutung, wenn auch die vorgeschalteten größeren Blutgefäße (kleine Arterien und Arteriolen) dilatiert werden, was durch die schubspannungsabhängige NO-Freisetzung erreicht werden kann.

Der **Wirkungsmechanismus** von NO besteht in der Aktivierung der löslichen Guanylatcyclase (➤ Abb. 8.48). Dadurch steigt die intrazelluläre cGMP-Konzentration. cGMP aktiviert eine Proteinkinase (Proteinkinase G), welche die Myosin-Leichtketten-Kinase und die Ca^{2+}-ATPase in der Membran des endoplasmatischen Retikulums phosphoryliert. Während die Myosin-Leichtketten-Kinase durch die Phosphorylierung gehemmt wird, wird die Ca^{2+}-ATPase aktiviert. In beiden Fällen kommt es zur Relaxation der glatten Muskulatur (➤ Kap. 4.2.3).

Klinik Stimulation der cGMP-Bildung und Hemmung des cGMP-Abbaus als therapeutische Prinzipien

Beim enzymatischen Abbau von **Glyceroltrinitrat** (= Nitroglycerin) und anderen Wirkstoffen (z. B. Molsidomin) entsteht im Organismus NO (NO-Donatoren), welches die Bildung von cGMP stimuliert. Durch die dadurch ausgelöste Vasodilatation werden die Vor- und Nachlast des Herzens und damit der kardiale O_2-Verbrauch gesenkt. NO-Donatoren werden in der Klinik zur Behandlung der koronaren Herzkrankheit eingesetzt.

Der Wirkstoff **Sildenafil** hemmt ein Isoenzym der cGMP-abbauenden Phosphodiesterase, wodurch die intrazelluläre cGMP-Konzentration ansteigt. Die dadurch bewirkte Vasodilatation führt zu einer Verbesserung des Bluteinstroms im Corpus cavernosum des Penis. Sildenafil wird zur Behandlung der erektilen Dysfunktion eingesetzt. Bei gleichzeitiger Einnahme von NO-Donatoren und Sildenafil können infolge der gegenseitigen Wirkungsverstärkung schwerwiegende kardiale Komplikationen auftreten.

Endotheline Endotheline sind Peptide (21 Aminosäuren) mit starken vasokonstriktorischen Eigenschaften. Es gibt drei Isoformen (ET-1, ET-2 und ET-3), von denen die Endothelzellen im Wesentlichen ET-1 synthetisieren. Das Peptid ist nicht nur ein starker Vasokonstriktor, sondern es fördert darüber hinaus auch die Zellproliferation.

124 Animation: Gefäßtonus – Definition und Übung

Klinik Endotheliale Dysfunktion

Unter dem Einfluss bestimmter Noxen (z. B. erhöhte Cholesterolkonzentration im Serum oder gesteigerte Scherkräfte bei arterieller Hypertonie) kommt es häufig zu Schädigungen der Endothelzellen und den damit verbundenen Funktionseinschränkungen des Endothels (endotheliale Dysfunktion), aus denen sich im weiteren Verlauf eine Arteriosklerose entwickelt **(Response-to-Injury-Hypothese).** Unter anderem nimmt die endotheliale NO-Produktion ab und die Durchlässigkeit des Endothels wird gesteigert. Dadurch können sich vermehrt Lipide (vor allem Low-Density-Lipoproteine, LDL) in der Intima anreichern. Weiterhin exprimieren die Endothelzellen an ihrer Oberfläche vermehrt Adhäsionsmoleküle, an die sich Monozyten anlagern, um danach in die Intima einzuwandern. Die eingewanderten Monozyten wandeln sich zu Makrophagen um, aus denen wiederum durch Aufnahme von LDL sog. Schaumzellen werden. Gleichzeitig proliferieren die glatten Muskelzellen der Media und wandern ebenfalls in die Intima ein. Im weiteren Verlauf entstehen durch bindegewebigen Umbau der Läsion fibröse Plaques, die das Gefäßlumen mehr oder weniger stark einengen. Die Plaques werden anfänglich von einem geschlossenen Endothelzellverband gegen das Lumen abgegrenzt. Wird dieser geschädigt, kommt es im Bereich der Schädigung zur Anheftung (Adhäsion) und anschließend zur Aneinanderlagerung (Aggregation) von Thrombozyten. Der entstehende Thrombus kann rasch wachsen und das Lumen akut verlegen. Die meisten Herzinfarkte und Schlaganfälle sind die Folge solcher oder ähnlicher pathophysiologischer Abläufe.

Lokal-chemische Faktoren

Der Tonus der glatten Gefäßmuskulatur ist stark von der Zusammensetzung der interstitiellen Flüssigkeit abhängig. Vom Gewebe werden ständig im Stoffwechsel produzierte Substanzen freigesetzt, die zu den Widerstandsgefäßen gelangen und dort vasodilatierend wirken. Die Konzentration vasoaktiver Metaboliten in der Extrazellulärflüssigkeit steigt mit zunehmender Belastung und Stoffwechselaktivität der verschiedenen Gewebe. Die Wirkung dieser lokal-chemischen Faktoren ist sehr potent und kann die Wirkungen anderer Faktoren (z. B. des vegetativen Nervensystems sowie zirkulierender oder lokaler Hormone) aufheben. So ist u. a. zu erklären, dass es in der arbeitenden Skelettmuskulatur trotz Aktivierung vasokonstriktorischer, sympathischer Efferenzen zu einer Vasodilatation und nicht zu einer Vasokonstriktion kommt.

Zu den vasodilatierend wirkenden, lokal-chemischen Faktoren im oben genannten Sinn gehören:

- die Nukleotide ADP und AMP sowie Adenosin,
- K^+-Ionen,
- Protonen (= Abfall des pH-Wertes),
- ein Anstieg der Gewebeosmolalität,
- eine Zunahme des CO_2-Partialdrucks und
- eine Abnahme des O_2-Partialdrucks im Gewebe.

Die lokal-chemischen Faktoren ermöglichen die Anpassung der Durchblutung eines Organs oder von Teilen eines Organs (z. B. einzelner Muskelgruppen) an den durch den Stoffwechsel vorgegebenen Bedarf. Besonders deutlich wird die Wirkung dieser Faktoren am Beispiel der **reaktiven Hyperämie,** also der Mehrdurchblutung, die nach einem vorübergehenden Durchblutungsstopp bei Reperfusion des Gewebes auftritt.

MERKE

Lokal-chemische Faktoren haben einen starken Einfluss auf die regionale Durchblutung und können die Wirkungen anderer Regulationsmechanismen (Sympathikus, Hormone) aufheben.

125 Animation: Gefäßtonus – Übung

Autoregulation der Durchblutung

Bleibt in einem Organ die Stoffwechselaktivität vorübergehend oder auch langfristig unverändert, so ist auch dessen Durchblutungsbedarf weitgehend konstant. Da sich der arterielle Blutdruck und damit der Perfusionsdruck der Organe laufend ändern, muss zur Konstanthaltung der Durchblutung der regionale Gefäßwiderstand kontinuierlich angepasst werden. Diesem Zweck dient die **myogene Reaktion** (Bayliss-Effekt). Dabei kommt es in den Widerstandsgefäßen bei steigendem transmuralem Druck zu einer Konstriktion und damit zu einer Erhöhung des Strömungswiderstands (➤ Abb. 8.49a). Der erhöhte Strömungswiderstand bewirkt, dass die Durchblutung trotz eines erhöhten Perfusionsdrucks nur wenig oder gar nicht ansteigt (**Autoregulation,** ➤ Abb. 8.49b).

Die Autoregulation ist in den verschiedenen Organen unterschiedlich stark ausgeprägt. Besonders wirksam ist sie in der Niere, wo die Durchblutung bei schwankenden Perfusionsdrücken zwischen ca. 80 und 160 mmHg praktisch konstant bleibt. In anderen Organen, wie z. B. im Herzen und im Magen-Darm-Trakt, werden die druckbedingten Schwankungen der Durchblutung mehr oder weniger stark abgeschwächt, aber nicht aufgehoben. Das einzige Organ ohne nachweisbare Autoregulation der Durchblutung ist die Lunge. Im Pulmonalkreislauf kommt es bei steigendem Perfusionsdruck zu einer druckpassiven Dilatation der Gefäße und einem Anstieg der Durchblutung (➤ Abb. 8.49b). Die druckpassive Reaktion der Pulmonalgefäße ermöglicht die bedarfsgerechte Anpassung des Herzzeitvolumens bei Belastung.

Die myogene Reaktion ist auch an denervierten Gefäßen nachweisbar und beruht auf einer lokalen Reaktion der glatten Gefäßmuskulatur. Betroffene glatte Gefäßmuskelzellen werden bei mechanischer Dehnung depolarisiert, wodurch eine Kontraktion ausgelöst wird.

MERKE

Die myogene Reaktion (= Bayliss-Effekt) dient der Konstanthaltung der Durchblutung eines Organs bei wechselnden Perfusionsdrücken.

126 Video: Adenosin

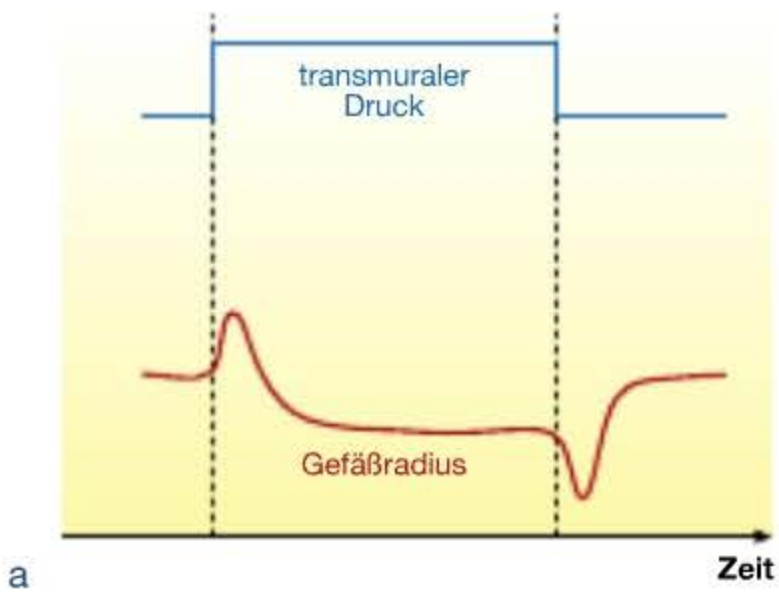


Abb. 8.49 Autoregulation der Organdurchblutung.
a Ein plötzlicher Druckanstieg führt in der arteriellen Strombahn der meisten Organe nach einer vorübergehenden druckpassiven Dilatation zu einer anhaltenden Verringerung des Gefäßradius (myogene Reaktion, Bayliss-Effekt).
b Durch die myogene Reaktion steigt bei zunehmendem Druck der Strömungswiderstand, sodass die Stromstärke innerhalb eines bestimmten Druckbereichs (Autoregulationsbereich) praktisch konstant bleibt (z. B. Nieren- und Hirngefäße; rote Kurve) oder zumindest weniger stark ansteigt (z. B. Koronarien und Darmgefäße; grüne Kurve), als dies bei gleichbleibendem Gefäßradius (starres Rohr) der Fall wäre. In Blutgefäßen ohne myogene Reaktion nimmt dagegen der Widerstand mit zunehmendem Druck ab, sodass die Stromstärke exponentiell ansteigt (z. B. Lungengefäße und Aorta; blaue Kurve). Die schematische Darstellung der Kurvenverläufe berücksichtigt nicht die Absolutwerte der Drücke und Stromstärken in den einzelnen Organen.

Grundlagen der Blutdruckregulation

Die Ver- und Entsorgung der Organe erfolgt durch ein Kreislaufsystem, bei dem die Durchblutung in erster Linie über die Variation des regionalen Strömungswiderstandes bedarfsgerecht angepasst und der arterielle Druck auf hohem Niveau relativ konstant gehalten wird. Bei der Blutdruckregulation geht es darum, das hohe Druckniveau dauerhaft aufrechtzuerhalten und größere kurz- oder langfristige Schwankungen nach Möglichkeit zu vermeiden. An der Regulation des arteriellen Blut-

drucks sind zahlreiche neuronale, humorale und renale Mechanismen beteiligt, die sich gegenseitig ergänzen und die sich nach der zeitlichen Abfolge ihres Wirksamwerdens einteilen lassen: Kurzfristig wird der arterielle Blutdruck hauptsächlich über neurohumorale Reflexe reguliert, langfristig steht die Anpassung des Blutvolumens an die jeweilige Kreislaufsituation im Vordergrund.

Mechanismen der kurzfristigen Blutdruckregulation

Die kurzfristige Regulation des arteriellen Blutdrucks beruht weitgehend auf reflektorischen Veränderungen der Herztätigkeit und des Gefäßtonus. Daran sind mehrere Reflexbögen beteiligt, die ihren Ausgang von verschiedenen Messfühlern nehmen und unterschiedliche Parameter innerhalb des Kreislaufsystems aufspüren. Zu den beteiligten Messfühlern gehören:

- die arteriellen Pressorezeptoren (= Barorezeptoren) in Aortenbogen und Karotissinus,
- die Dehnungsrezeptoren in den Herzvorhöfen, an den Übergängen zwischen den großen Venen und den Vorhöfen sowie in der A. pulmonalis und
- die peripheren arteriellen Chemorezeptoren, die im Zusammenhang mit der Blutdruckregulation aber eher eine untergeordnete Rolle spielen.

Arterielle Pressorezeptoren Von den genannten Messfühlern kommt den arteriellen Pressorezeptoren in Aortenbogen und Karotissinus im Hinblick auf die kurzfristige Blutdruckregulation die weitaus größte Bedeutung zu. Die arteriellen Pressorezeptoren sind freie Endigungen myelinisierter Nervenfasern, die eingebettet in elastische Strukturen der Gefäßwand an der Grenze zwischen Media und Adventitia liegen. Der **adäquate Reiz** für die Aktivierung dieser Rezeptoren ist die Dehnung der Gefäßwand. Es handelt sich also eigentlich eher um Dehnungs- als um Druckrezeptoren. Die afferenten Nervenfasern verlaufen im N. glossopharyngeus und im N. vagus zum Regelzentrum in der Medulla oblongata (➔ Abb. 8.50). Eingangsstation in der Medulla oblongata ist der Nucleus tractus solitarii (NTS). Vom NTS ziehen erregende Fasern zur kaudalen ventrolateralen Medulla (KVLM), die wiederum inhibitorische Fasern zur rostralen ventrolateralen Medulla (RVLM) sendet. Von dort nehmen Fasern ihren Ursprung, welche die präganglionären sympathischen Neurone in der Columna intermediolateralis erregen.

Ein Anstieg des Blutdrucks führt über eine **Stimulation der Pressorezeptoren** zu einer Erhöhung der Entladungsrate in den afferenten Fasern zum NTS. In der Medulla oblongata werden die von der KVLM zur RVLM ziehenden inhibitorischen Neurone erregt. In der Folge werden jene Neurone in der RVLM gehemmt, welche die präganglionären sympathischen Neurone direkt ansteuern. Dadurch wird der periphere Sympathikotonus herabgesetzt. Parallel zur Verminderung des peripheren Sympathikotonus wird die Aktivität parasympathischer Fasern zum Herzen verstärkt (in ➔ Abb. 8.50 nicht dargestellt). Als Folge dieser Veränderungen nehmen das Herzzeitvolumen und der totale periphere Widerstand ab und der arterielle Blutdruck sinkt.

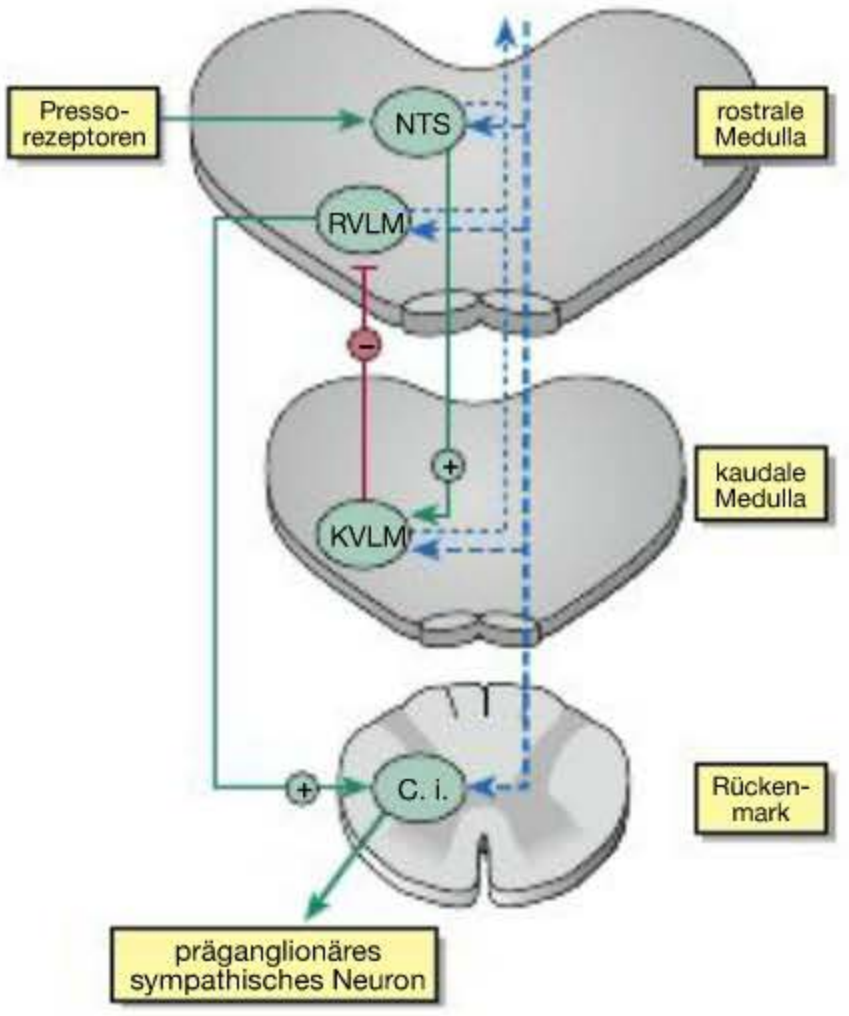


Abb. 8.50 Zentrale Verschaltung des arteriellen Pressorezeptorenreflexes. Die erhöhte Aktivität afferenter Fasern von den arteriellen Pressorezeptoren führt zu einer Hemmung präganglionärer sympathischer Neurone. Alle Stationen des Reflexbogens in der Medulla oblongata sind reziprok mit höheren Kreislaufzentren (Hypothalamus) verbunden; C.i. = Columna intermediolateralis, KVLM = kaudale ventrolaterale Medulla oblongata, NTS = Nucleus tractus solitarii, RVLM = rostrale ventrolaterale Medulla oblongata.

Die arteriellen Pressorezeptoren zeigen ein typisches Proportional-Differenzial-Verhalten **(PD-Rezeptoren),** d. h., die Entladungsrate der afferenten Nervenfasern korreliert nicht nur mit der absoluten Höhe des arteriellen Mitteldrucks (Proportionalverhalten), sondern auch mit der Geschwindigkeit der Druckänderung während der Herzaktion (Differenzialverhalten), also mit der Anstiegssteilheit der Druckpulskurve (➔ Abb. 8.51). Da die Druckpulskurve umso steiler ansteigt, je größer die Druckamplitude und je höher die Herzfrequenz ist, übermitteln die Pressorezeptoren nicht nur Informationen über den arteriellen Mitteldruck, sondern auch über die Druckamplitude und die Herzfrequenz an das ZNS.

Bei anhaltender Blutdruckerhöhung adaptieren die arteriellen Pressorezeptoren rasch, d. h., die Entladungsrate der afferenten Nervenfasern normalisiert sich, obwohl der arterielle Mitteldruck erhöht ist (➔ Abb. 8.52). Die Fähigkeit der arteriellen Pressorezeptoren, Druckänderungen zu registrieren, bleibt dabei uneingeschränkt erhalten. Dieses als **Resetting** bezeichnete Phänomen bedeutet, dass die arteriellen Pressorezeptoren den Blutdruck nicht langfristig stabilisieren können. Sie sind aber in der Lage, kurzfristige Blutdruckschwankungen

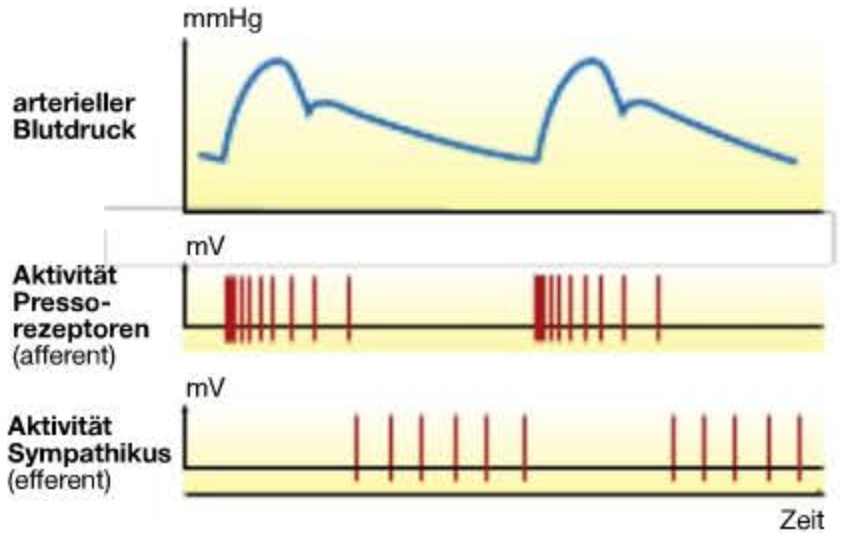


Abb. 8.51 Entladungsverhalten afferenter Nervenfasern von den arteriellen Pressorezeptoren und efferenter sympathischer Nervenfasern in Abhängigkeit vom arteriellen Blutdruck. Die arteriellen Pressorezeptoren zeigen Proportional-Differenzial-Verhalten. Bei Aktivierung der Pressorezeptoren wird der Sympathikus gehemmt.

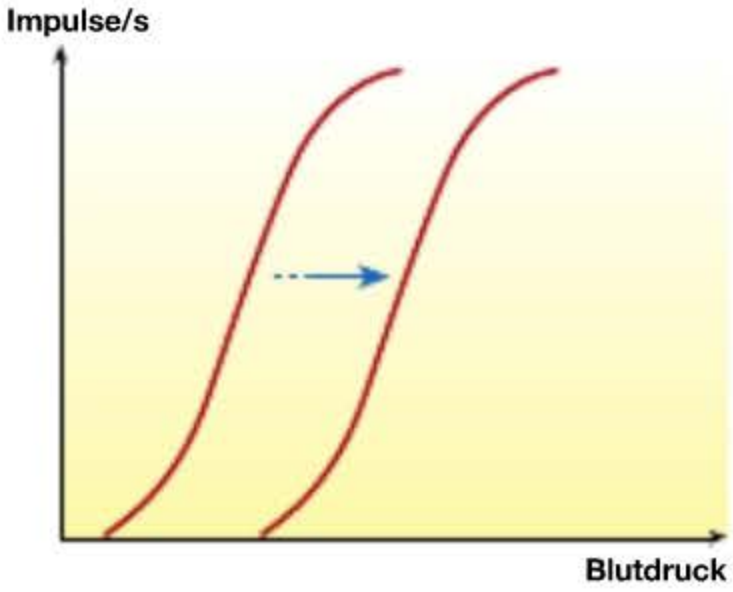


Abb. 8.52 Resetting des arteriellen Pressorezeptorenreflexes. Bei dauerhafter Blutdruckerhöhung arbeiten die Pressorezeptoren auf einem höheren Druckniveau. Durch das Resetting bleibt die Fähigkeit der Pressorezeptoren erhalten, plötzliche Blutdruckschwankungen wirksam zu dämpfen.

unabhängig vom langfristigen Blutdruckniveau wirkungsvoll zu dämpfen.

MERKE

Die Pressorezeptoren im Aortenbogen und im Karotissinus zeigen Proportional-Differenzial-Verhalten. Bei anhaltender Änderung des arteriellen Mitteldrucks adaptieren sie rasch und vollständig (Resetting).

Dehnungsrezeptoren im Niederdrucksystem Die Dehnungsrezeptoren in den Herzvorhöfen, an den Übergängen zwischen den großen Venen und den Vorhöfen sowie in der A. pulmonalis registrieren vor allem den Füllungszustand des Kreislaufsystems **(Volumenrezeptoren).** Sie spielen eine wichtige Rolle bei der Regulation des Wasserhaushalts (➤ Kap. 12). Darüber hinaus beeinflussen die Dehnungsrezeptoren im Niederdrucksystem auch den arteriellen Blutdruck. Strukturell

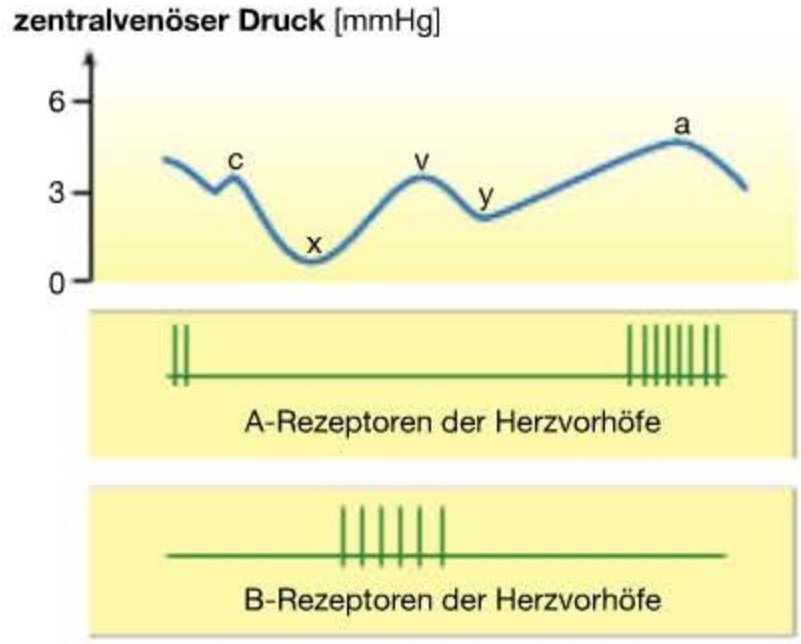


Abb. 8.53 Entladungsverhalten afferenter Nervenfasern von den Dehnungsrezeptoren in den Herzvorhöfen in Abhängigkeit vom zentralvenösen Druck. Typ-A-Rezeptoren werden durch die aktive Vorhofkontraktion und Typ-B-Rezeptoren durch die passive Dehnung der Vorhöfe während der Vorhoffüllung erregt.

handelt es sich genau wie bei den arteriellen Pressorezeptoren um freie Endigungen myelinisierter Nervenfasern. Funktionell lassen sich zwei Typen von Vorhofrezeptoren unterscheiden:

- **Typ-A-Vorhofrezeptoren** entladen vor allem während der Vorhofkontraktion (➤ Abb. 8.53). Ihre Stimulation führt zu einer Erhöhung der peripheren sympathischen Nervenaktivität, verbunden mit einer Tachykardie **(Bainbridge-Reflex).**
- Funktionell bedeutsamer sind die **Typ-B-Vorhofrezeptoren.** Sie entladen vor allem während der passiven Füllungsphase der Vorhöfe. Ihre Stimulation führt zu einer Abnahme der peripheren sympathischen Nervenaktivität – verbunden mit einer Dilatation der Nierengefäße – und zu einer Hemmung der Vasopressin-Freisetzung aus der Neurohypophyse **(Gauer-Henry-Reflex).** Dadurch kommt es bei einer vermehrten Füllung des Kreislaufsystems zu einer verstärkten Diurese und einer Normalisierung des Blutvolumens.

MERKE

Gauer-Henry-Reflex = vermehrte Diurese bei Dehnung der Herzvorhöfe

Dämpfung kurzfristiger Blutdruckschwankungen Die Funktion der arteriellen Pressorezeptoren sowie der Dehnungsrezeptoren im Niederdrucksystem im Hinblick auf die Blutdruckregulation lässt sich im Tierversuch in Denervierungsexperimenten verdeutlichen. Dabei werden die von diesen Rezeptoren ausgehenden afferenten Nervenfasern durchtrennt und anschließend der arterielle Blutdruck kontinuierlich und langfristig registriert. Die Ausschaltung der Rezeptoren hat nur einen geringen Einfluss auf das langfristige Niveau des mittleren arteriellen Blutdrucks (➤ Abb. 8.54). Dagegen steigt der arterielle Blutdruck denervierter Tiere bei körperlicher Aktivität kurzfristig deutlich stärker an und fällt in Ruhe-

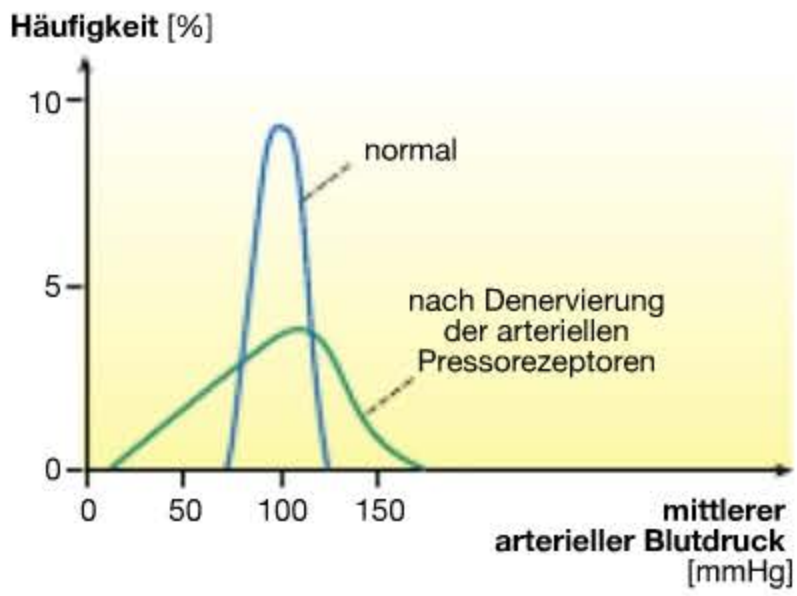


Abb. 8.54 Häufigkeitsverteilung arterieller Blutdruckwerte nach Denervierung der Pressorezeptoren. Nach Denervierung ist die Schwankungsbreite der Blutdruckwerte stark vergrößert, dagegen ist der mittlere Blutdruck nur gering erhöht.

phasen stärker ab als bei Tieren mit intakten Kreislaufreflexen. Diese Befunde zeigen, dass die Funktion der Presso- und Dehnungsrezeptoren des Kreislaufs im Hinblick auf die Blutdruckregulation vor allem darin besteht, kurzfristige Blutdruckschwankungen zu dämpfen. Für die langfristige Blutdruckregulation sind dagegen hauptsächlich andere Mechanismen verantwortlich.

129 Text: Bezold-Jarisch-Reflex

Periphere arterielle Chemorezeptoren in den Glomera carotica und aortica Die peripheren arteriellen Chemorezeptoren haben ihre Hauptaufgabe bei der Regulation der Atmung. Adäquate Reize für ihre Stimulation sind eine Abnahme des arteriellen O_2-Partialdrucks, eine Zunahme des arteriellen CO_2-Partialdrucks und eine Abnahme des pH-Wertes im Blut. Über neuronale Verbindungen zwischen den Regulationszentren für die Atmung und den Kreislauf in der Medulla oblongata kommt es bei Reizung der peripheren arteriellen Chemorezeptoren zu einer Stimulation der peripheren sympathischen Nervenaktivität und dadurch zu einem Anstieg des Blutdrucks.

Zentrale Verknüpfung mit anderen Regulationssystemen Die nervalen Afferenzen von Presso- und Dehnungsrezeptoren des Kreislaufsystems enden in der Medulla oblongata (➔ Abb. 8.50). Sie werden dort mit zahlreichen anderen Afferenzen aus der Peripherie verschaltet, z. B. solchen aus dem respiratorischen System oder auch von Nozi- und Thermorezeptoren. Ebenso wesentlich für die Kreislaufregulation wie die afferenten Zuflüsse aus der Peripherie sind reziproke Verbindungen der medullären Neuronenpopulationen mit höher gelegenen Zentren des ZNS, besonders mit hypothalamischen und kortikalen Strukturen. Die komplexe Informationsverarbeitung in der Medulla oblongata resultiert in Anpassungen der efferenten Sympathikus- und Parasympathikusaktivität im Dienst der Kreislaufregulation.

Die Neuronenpopulation im Bereich der Formatio reticularis, in welcher die Zuflüsse aus der Peripherie und aus höher gelegenen Hirnarealen integriert und verarbeitet werden, wird häufig als **Kreislaufzentrum** bezeichnet. Es handelt sich dabei aber weniger um ein lokal abgrenzbares Zentrum als um verstreut gelagerte Neurone, die enge räumliche und funktionelle Beziehungen zu anderen Neuronenpopulationen, wie z. B. zu den sog. respiratorischen Neuronen, besitzen. Die **kreislaufsteuernden Neurone** in der Medulla oblongata werden in beträchtlichem Maße durch die Grundaktivität der Formatio reticularis beeinflusst und wirken ihrerseits auf diese zurück.

Klinik Respiratorische Arrhythmie

Die Herzfrequenz steigt während der Inspiration und fällt während der Exspiration. Dieses als respiratorische Arrhythmie bezeichnete physiologische Phänomen ist ein gutes Beispiel für die enge Verknüpfung von respiratorischen und kreislaufsteuernden Neuronen im ZNS. Bei Inspiration werden in den Wänden von Trachea und Bronchien langsam adaptierende Dehnungsrezeptoren stimuliert, deren Afferenzen zentral mit parasympathischen Neuronen verschaltet sind. Die Stimulation der pulmonalen Dehnungsrezeptoren führt zu einer Hemmung kardialer Vagusfasern.

Auf einer höheren Integrationsebene werden Informationen aus dem Kreislaufsystem im **Hypothalamus** mit emotionalen, vegetativen und endokrinen Reaktionen verknüpft. Vom Hypothalamus aus kann die Aktivität der kreislaufsteuernden Neurone beeinflusst werden. Die höchste Integrationsebene liegt in verschiedenen Anteilen der **Hirnrinde,** von denen aus vegetative Funktionen gesteuert werden.

Stellglieder des neuronalen Regelkreises der Blutdruckregulation Sympathikus und teilweise auch der Parasympathikus wirken auf die Stellglieder des neuronalen Regelkreises der Blutdruckregulation. Die Stellglieder dieses Regelkreises sind:

- das Herz,
- die Widerstandsgefäße und
- die Kapazitätsgefäße.

Die direkte nervale Steuerung von Herz und Blutgefäßen wird durch eine humorale Steuerung ergänzt. Hierzu zählt die Freisetzung von Catecholaminen aus dem Nebennierenmark, die auf dem Blutweg zum Herzen und zu den Blutgefäßen gelangen.

Mechanismen der langfristigen Blutdruckregulation

Die langfristige Regulation des arteriellen Blutdrucks ist eng mit der Regulation des zirkulierenden Blutvolumens verknüpft. Letzteres beeinflusst über die venöse Füllung die Auswurfleistung des Herzens (Frank-Starling-Mechanismus) und damit den arteriellen Blutdruck. Im Zentrum der langfristigen Blutdruckregulation steht die Niere, da sie über die Flüssigkeitsausscheidung das extrazelluläre Volumen und damit das zirkulierende Blutvolumen reguliert (➔ Abb. 8.55). Unterstützt wird die Niere bei der Erfüllung dieser Aufgaben durch neuronale (Sympathikus) und humorale Einflüsse (Vasopressin, Renin-Angiotensin-Aldosteron-System, natriuretische Peptide).

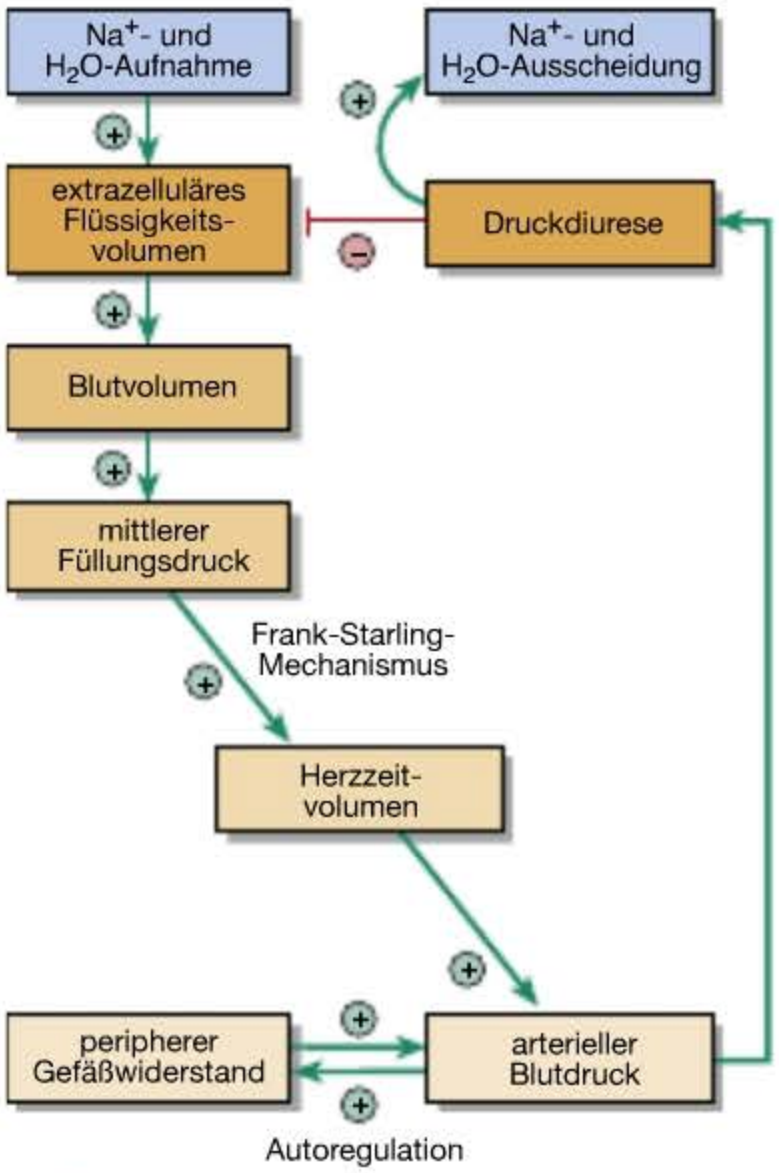


Abb. 8.55 Regelkreis der langfristigen Blutdruckregulation. Die blutdruckabhängige Volumenausscheidung (Druckdiurese) stellt einen negativen Rückkoppelungsschritt dar, über den der arterielle Blutdruck langfristig reguliert werden kann.

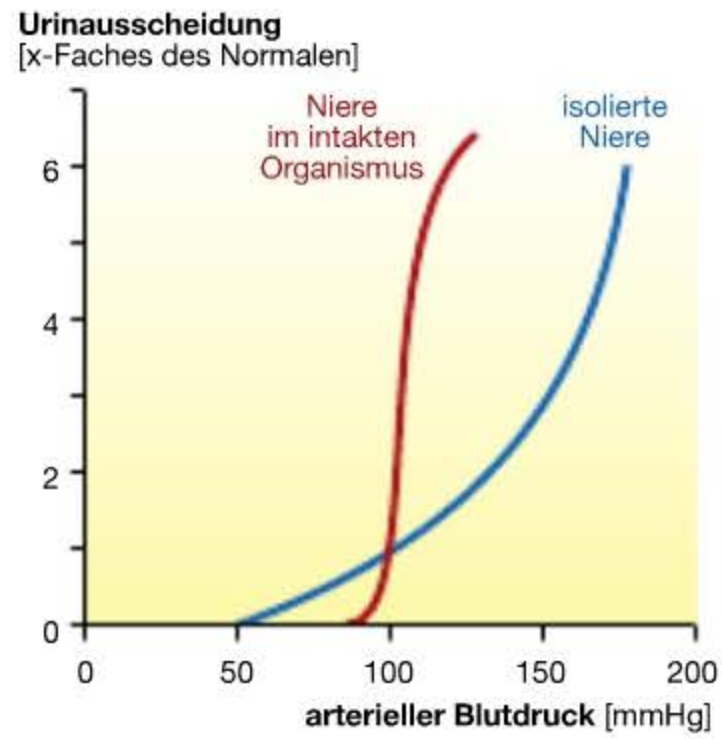


Abb. 8.56 Druck-Diurese-Kurven für eine isolierte Niere und für eine Niere im intakten Organismus. Eine geringe Erhöhung des mittleren arteriellen Drucks bewirkt eine starke Zunahme der Urinausscheidung, wodurch der Blutdruck normalisiert wird (s. a. ➤ Abb. 8.55). Die Druck-Diurese-Beziehung ist im intakten Organismus steiler als an der isolierten Niere.

Druckdiurese Die Erhöhung des renalen Perfusionsdrucks bewirkt eine gesteigerte Diurese **(Druckdiurese).** Der Zusammenhang zwischen Perfusionsdruck und Diurese ist an der isolierten perfundierten Niere nachweisbar und tritt somit unabhängig von neuronalen und humoralen Einflüssen auf. Allerdings ist die Druck-Diurese-Kurve im intakten Organismus wesentlich steiler als an der isolierten Niere (➤ Abb. 8.56). Dies bedeutet, dass der Einfluss des Perfusionsdrucks auf die Urinausscheidung im intakten Organismus noch stärker ist, sodass bereits geringe Veränderungen des arteriellen Blutdrucks und damit des renalen Perfusionsdrucks zu erheblichen Schwankungen der Urinausscheidung führen.

Als Folge der druckinduzierten Steigerung der renalen Flüssigkeitsausscheidung nimmt das extrazelluläre Flüssigkeitsvolumen und damit das zirkulierende Blutvolumen ab (➤ Abb. 8.55). Die Verminderung des zirkulierenden Blutvolumens führt über eine Abnahme des mittleren Füllungsdrucks und die dadurch bewirkte Verminderung des Herzzeitvolumens zu einer Normalisierung des Blutdrucks. Bei einer Abnahme des renalen Perfusionsdrucks treten reziproke Veränderungen auf, und das zirkulierende Blutvolumen und damit der arterielle Blutdruck nehmen zu. Auf diese Weise kann die Niere langfristig jeder Abweichung des Blutdrucks vom Normalwert durch eine entsprechende Anpassung der Flüssigkeitsausscheidung entgegenwirken.

MERKE

Die langfristige Regulation des arteriellen Blutdrucks ist eng mit der Regulation des zirkulierenden Blutvolumens verknüpft. Druckdiurese = gesteigerte Diurese bei Erhöhung des renalen Perfusionsdrucks.

128 Text: Mechanismus der Druckdiurese

Sympathikus Die sympathische Innervation der Niere betrifft vor allem den juxtaglomerulären Apparat und die Blutgefäße (➤ Kap. 10). Die reninbildenden Zellen des juxtaglomerulären Apparats exprimieren β_1-Rezeptoren, deren Stimulation durch den sympathischen Überträgerstoff Noradrenalin zu einer vermehrten Reninbildung führt (s. u.). Über eine sympathisch induzierte Vasokonstriktion kann die glomeruläre Filtrationsrate und damit die renale Flüssigkeitsausscheidung vermindert werden.

Vasopressin Vasopressin stimuliert an der basolateralen Membran der Tubuluszellen im Verbindungsstück und im Sammelrohr spezifische V_2-Rezeptoren. Die Stimulation dieser G-Protein-gekoppelten Rezeptoren bewirkt über die vermehrte intrazelluläre Bildung von cAMP den Einbau von Wasserkanälen (Aquaporin-2) in die luminale Membran der Zellen und fördert so die tubuläre Rückresorption von Wasser.

Renin-Angiotensin-Aldosteron-System Über seine vasokonstriktorische Wirkung hinaus ist Angiotensin II durch seine durstauslösende und aldosteronfreisetzende Wirkung an der langfristigen Blutdruckregulation beteiligt. Die Angiotensin-II-induzierte Flüssigkeitsaufnahme erhöht das extrazelluläre Flüssigkeits- und damit das Blutvolumen. Das Steroidhor-

mon Aldosteron wird in der Zona glomerulosa der Nebennierenrinde gebildet. In den Tubuluszellen des Verbindungsstücks und des Sammelrohrs wirkt es auf zytosolische Mineralokortikoidrezeptoren. Die Stimulation der Mineralokortikoidrezeptoren vermindert die Internalisierung des epithelialen Natriumkanals von der luminalen Zellmembran in das Zellinnere. Dadurch stehen in der Membran mehr Natriumkanäle zur Verfügung und die renale Na^+-Reabsorption wird gefördert. Sekundär kommt es dadurch zu einer erhöhten Flüssigkeitsreabsorption.

Reguliert wird das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System hauptsächlich über die Reninfreisetzung. Stimuli, welche die Reninfreisetzung fördern, sind:

- eine erhöhte Aktivität renaler sympathischer Nervenfasern,
- eine Abnahme des renalen Perfusionsdrucks (z. B. bei arterieller Hypotonie) und
- eine Abnahme der renalen Durchblutung (z. B. bei Nierenarterienstenose).

Klinik Liddle-Syndrom

Das Liddle-Syndrom ist eine seltene Erbkrankheit. Die dabei auftretenden Symptome zeigen exemplarisch die Bedeutung der renalen Na^+-Reabsorption für die langfristige Regulation des arteriellen Blutdrucks. Dem Syndrom liegt eine Mutation im Gen für eine der Proteinuntereinheiten des epithelialen Natriumkanals zugrunde. Das veränderte Kanalprotein weist eine verminderte Internalisierungsrate auf. Dadurch stehen mehr Kanäle für die Na^+-Rückresorption in der luminalen Membran der Tubuluszellen zur Verfügung. Die Folgen sind eine vermehrte Na^+- und Wasser-Reabsorption sowie ein dadurch bedingter Bluthochdruck.

Natriuretische Peptide Die beiden natriuretischen Peptide ANP (atriales natriuretisches Peptid) und BNP („brain natriuretic peptide") werden bei Dehnung der Vorhöfe aus den Vorhofmyozyten freigesetzt. Sie wirken vasodilatierend, natriuretisch und diuretisch. Durch die natriuretische und diuretische Wirkung wird das Blutvolumen vermindert. Der molekulare Wirkungsmechanismus beinhaltet die Stimulation eines membranständigen Rezeptors mit einer einzigen transmembranalen Domäne, der in seinem zytosolischen Teil Guanylatcyclaseaktivität besitzt. Bei Stimulation des Rezeptors kommt es zu einem Anstieg der intrazellulären cGMP-Konzentration mit nachfolgender Aktivierung cGMP-abhängiger Kinasen und Phosphatasen sowie von Ionenkanälen.

Das Zusammenwirken von Sympathikus, Vasopressin, Renin-Angiotensin-Aldosteron-System und natriuretischen Peptiden bei der Regulation des extrazellulären Flüssigkeitsvolumens und damit des Blutvolumens ist in ➤ Abb. 8.57 dargestellt. Gemeinsame Endstrecke aller genannten Mechanismen ist die renale Na^+- und Wasserausscheidung.

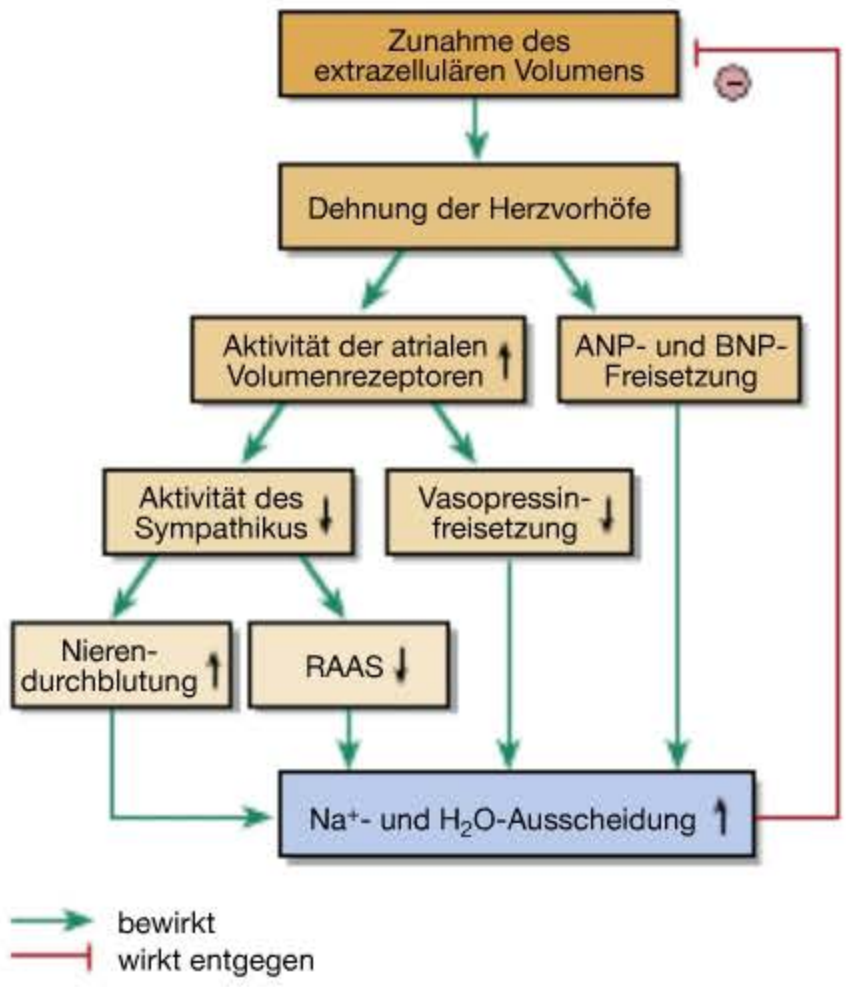


Abb. 8.57 Zusammenwirken von Sympathikus, Vasopressin, Renin-Angiotensin-Aldosteron-System und natriuretischen Peptiden bei der Regulation des extrazellulären Flüssigkeitsvolumens. ANP = atriales natriuretisches Peptid, BNP = „brain natriuretic peptide", RAAS = Renin-Angiotensin-Aldosteron-System.

8.2.7 Anpassung des Kreislaufs an wechselnde Bedingungen

Im Alltag ist das Herz-Kreislauf-System ständig wechselnden Bedingungen ausgesetzt, an die es sich anpassen muss. Typische Beispiele sind die Orthostasereaktion und die Anpassung des Kreislaufs bei körperlicher Arbeit.

Orthostase

Beim Übergang vom Liegen zum Stehen – der Orthostase – kommt es durch den Einfluss der Schwerkraft zu einer Umverteilung des Blutes in die unteren Körperpartien. Dadurch nimmt das Blutvolumen in den Beinen um etwa einen halben Liter zu. In der Folge sinken der venöse Rückstrom zum Herzen und damit das Schlagvolumen (Frank-Starling-Mechanismus). Durch die verminderte Auswurfleistung des Herzens fällt vorübergehend auch der mittlere arterielle Druck.

Diese Kreislaufreaktionen sind mehr oder weniger direkte Folgen der Umverteilung des Blutes in die unteren Körperpartien. Sie lösen praktisch sofort neuronale und humorale Reflexe aus, durch die der Kreislauf an die neue Situation angepasst wird. Im Zentrum steht dabei der arterielle Pressorezeptorenreflex.

Arterieller Pressorezeptorenreflex Durch das bei Orthostase verminderte Schlagvolumen nimmt die Blutdruckamplitude in der Aorta und den großen Arterien ab. Gleichzeitig sinkt vo-

rübergehend der arterielle Mitteldruck. Beide Faktoren führen zu einer verminderten Stimulation der arteriellen Pressorezeptoren im Aortenbogen und im Karotissinus. Dadurch steigt reflektorisch die Aktivität der peripheren sympathischen Nervenfasern, während die Aktivität der parasympathischen Fasern zum Herzen abnimmt. Die Tonusänderungen im vegetativen Nervensystem führen zu Erhöhungen der Herzfrequenz (um ca. 20%) und des totalen peripheren Widerstands (um ca. 40%), wodurch sich der arterielle Mitteldruck wieder weitgehend normalisiert. Der arterielle Pressorezeptorenreflex führt also dazu, dass der arterielle Mitteldruck trotz einer Umverteilung des Blutvolumens in die Venen der unteren Körperpartien und der damit verbundenen Abnahme des Schlagvolumens aufrechterhalten werden kann.

Da die arteriellen Barorezeptoren im Aortenbogen und im Karotissinus oberhalb der hämodynamischen Indifferenzebene liegen und einen um den schwerkraftbedingten, hydrostatischen Druck der Blutsäule verminderten arteriellen Druck registrieren, kann der arterielle Mitteldruck im Stehen auch etwas höher sein als im Liegen. Außerdem führt die Aktivierung des Sympathikus bei der Orthostasereaktion des Kreislaufs zu einer Tonussteigerung in den venösen Kapazitätsgefäßen.

Neurohumorale Reflexe Durch die Abnahme des intrathorakalen Blutvolumens bei Orthostase lässt die Stimulation der Dehnungsrezeptoren in den Herzvorhöfen nach. Wie bei den arteriellen Pressorezeptoren führt die nachlassende Stimulation der Dehnungsrezeptoren im Niederdrucksystem zu einer Aktivierung des Sympathikus. Zusätzlich werden humorale Systeme aktiviert:

- Die verminderte Vorhofdehnung führt zur vermehrten Ausschüttung von **Vasopressin** und damit zur Wasserretention durch die Niere.
- Das verminderte Herzzeitvolumen und die sympathikusbedingte Vasokonstriktion reduzieren die Nierendurchblutung. Hierdurch wird das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System aktiviert. Durch dieses System wird einerseits über **Angiotensin II** die vasokonstriktorische Wirkung des Sympathikus verstärkt und andererseits über **Aldosteron** Flüssigkeit durch eine erhöhte Rückresorption von Na^+ konserviert.

MERKE

Beim Übergang vom Liegen zum Stehen sinkt die Entladungsrate der Pressorezeptoren im Aortenbogen und im Karotissinus, und es kommt zu einer reflektorischen Aktivierung des Sympathikus.

Klinik Orthostasesyndrom

Die Reaktionen auf eine orthostatische Belastung sind interindividuell sehr verschieden. In der Regel fällt der arterielle Blutdruck – dank der normalen Kreislaufregulationsmechanismen – nicht so weit ab, dass die Durchblutung des Gehirns beeinträchtigt ist. Kommt es dennoch zu einem stärkeren Blutdruckabfall mit subjektiven Symptomen wie Schwindel oder Sehstörungen, spricht man vom Orthostasesyndrom oder – bei hinzutretender Bewusstlosigkeit – vom orthostatischen Kollaps. Pathophysiologisch werden dabei zwei Reaktionsformen unterschieden:

- **Hypersympathikotone Regulationsstörung**
  Bei dieser Form der orthostatischen Regulationsstörung kommt es zu einer starken kompensatorischen Aktivierung des Sympathikus, erkennbar an deutlichen Anstiegen der Herzfrequenz und des diastolischen Blutdrucks. Da gleichzeitig der systolische Blutdruck erniedrigt ist, ergibt sich eine stark verminderte Blutdruckamplitude. Die Kompensationsmechanismen sind im Prinzip intakt und die Flachlagerung des Patienten beseitigt in der Regel das akute Problem.
- **Hyposympathikotone Regulationsstörung**
  Bei dieser Form der orthostatischen Regulationsstörung fehlen die sympathischen Kompensationsmechanismen. Die Herzfrequenz bleibt weitgehend unverändert. Diastolischer und systolischer Blutdruck fallen ab. Diese Form des Orthostasesyndroms tritt typischerweise bei neurologischen Störungen auf.

Anpassung des Kreislaufs bei körperlicher Arbeit

Herzzeitvolumen und Muskeldurchblutung Bei körperlicher Arbeit steigen der Energieumsatz der Skelettmuskulatur und damit der O_2-Verbrauch des Körpers an. Der O_2-Verbrauch kann von ca. 0,3 l/min auf über 3,0 l/min, also auf das Zehnfache des Ruhewertes und mehr zunehmen. Die arbeitende Skelettmuskulatur deckt den O_2-Mehrbedarf durch eine **Erhöhung der O_2-Extraktionsrate** aus dem Blut von ca. 30% in Ruhe auf bis zu 90% bei Belastung sowie durch eine **Erhöhung der Durchblutung,** die auf das 15–20-Fache des Ruhewertes ansteigen kann. Dies ist nur möglich, wenn das Herzzeitvolumen ebenfalls gesteigert wird. Das maximal erreichbare Herzzeitvolumen hängt stark vom Trainingszustand ab. Es beträgt bei Untrainierten ca. 15–20 l/min, also das 3–4-Fache des Ruhewertes und kann bei Trainierten auf ca. 30–35 l/min ansteigen. Während die Skelettmuskulatur in Ruhe etwa 20% (ca. 1 l/min) des normalen Herzzeitvolumens (ca. 5 l/min) erhält, fließen bei körperlicher Arbeit bis zu 80% (also ca. 16 l/min) des erhöhten Herzzeitvolumens (20 l/min) durch die Muskulatur. Dabei ist davon auszugehen, dass nie alle Muskeln des Körpers gleichzeitig maximal aktiv sind. Eine gleichzeitige maximale Durchblutung der gesamten Skelettmuskulatur würde eine Steigerung des Herzzeitvolumens auf normalerweise unerreichbare 40 l/min voraussetzen.

MERKE

Bei körperlicher Arbeit kann das Herzzeitvolumen beim gering Trainierten auf etwa das Drei- bis Vierfache des Ruhewerts gesteigert werden. Dabei können bis zu 80% des Herzzeitvolumens auf die Durchblutung der Skelettmuskulatur entfallen.

Hautdurchblutung Neben der Muskeldurchblutung erhöht sich bei körperlicher Arbeit auch die Durchblutung der Haut (➤ Abb. 8.58). Die erhöhte Durchblutung der Haut bei körper-

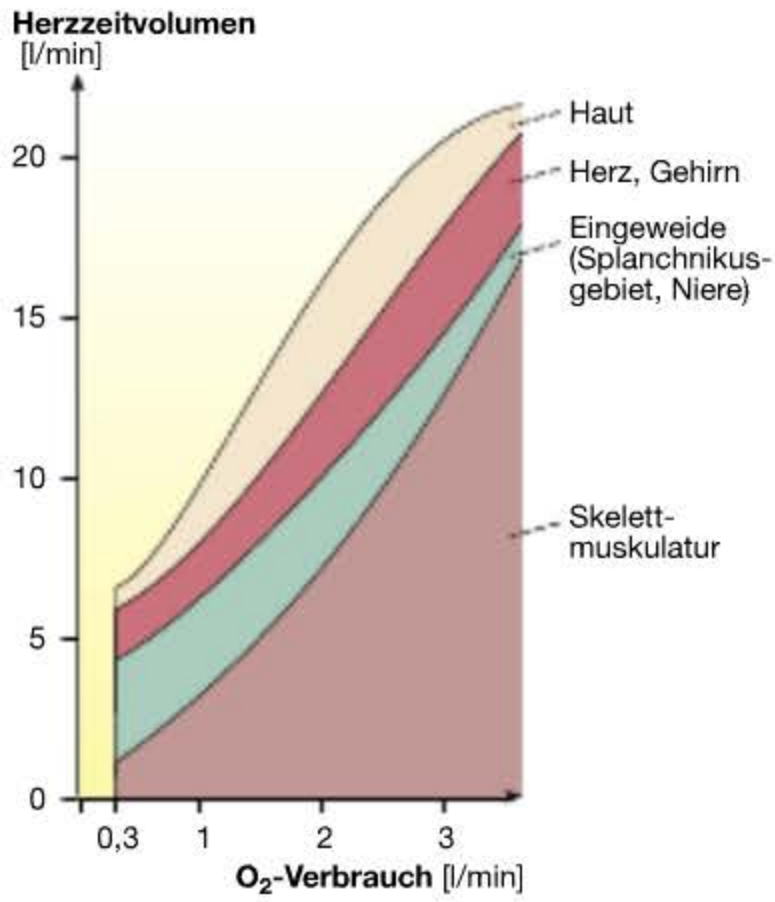


Abb. 8.58 Verteilung des Herzzeitvolumens auf die Organe unter Ruhebedingungen und bei zunehmender körperlicher Belastung. Das Herzzeitvolumen kann beim gering bis mäßig Trainierten unter Belastung auf das Drei- bis Vierfache des Ruhewertes gesteigert werden. Der Anteil der Skelettmuskeldurchblutung am Herzzeitvolumen steigt von ca. 20% in Ruhe auf ca. 80% bei maximaler Belastung.

licher Arbeit dient vor allem der Thermoregulation. Sie kann ein Mehrfaches der Ruhedurchblutung dieses Organs betragen.

Schlagvolumen und Herzfrequenz Das Herzzeitvolumen ist das Produkt aus Schlagvolumen und Herzfrequenz. Bei körperlicher Arbeit erhöhten sich sowohl das Schlagvolumen als auch die Herzfrequenz (➤ Abb. 8.59). Das Schlagvolumen kann dabei nur auf etwa das 1,5-Fache des Ruhewertes gesteigert werden, während bei der Herzfrequenz eine Steigerung auf rund das 3-Fache der normalen Ruhefrequenz möglich ist. So beträgt die maximale Herzfrequenz bei körperlicher Arbeit bei gesunden, jungen Erwachsenen ca. 200 min^{-1}. Mit zunehmendem Lebensalter nimmt dieser Wert ab (Faustregel: maximale Herzfrequenz = 220 – Lebensalter in Jahren). Unabhängig vom Lebensalter steigt die Herzfrequenz bei körperlicher Arbeit annähernd linear mit dem O_2-Verbrauch. Damit ist die Herzfrequenz ein guter Indikator für das Ausmaß einer körperlichen Belastung.

Mechanismen der Durchblutungsregulation Die Muskeldurchblutung wird bei körperlicher Arbeit einerseits durch das ZNS und andererseits durch lokal-chemische und endotheliale Faktoren angepasst:

- Bereits vor Beginn einer körperlichen Arbeit kommt es im ZNS zu einer Sympathikusaktivierung **(zentrale Mitinnervation).** Das ZNS entwirft also nicht nur ein Programm für den Bewegungsablauf, sondern aktiviert gleichzeitig das Herz-Kreislauf-System (und die Atmung). Die Sympathikusaktivierung führt zu einer neurogenen Vasokonstriktion, die in allen Organen – mit Ausnahme der arbeitenden Skelettmuskulatur, des Herzens, des Gehirns und der Haut – dazu führt, dass der lokale Strömungswiderstand zunimmt.
- In der arbeitenden Skelettmuskulatur wird die sympathisch induzierte Vasokonstriktion durch **lokal-chemische Faktoren** vollständig aufgehoben, sodass es dort zu einer Vasodilatation kommt. In der nicht arbeitenden Muskulatur nimmt hingegen der Gefäßwiderstand aufgrund der neurogenen Vasokonstriktion zu.
- Die Durchblutungszunahme in der arbeitenden Muskulatur wird durch die strömungsinduzierte Freisetzung von **NO** aus den Endothelzellen zusätzlich unterstützt.

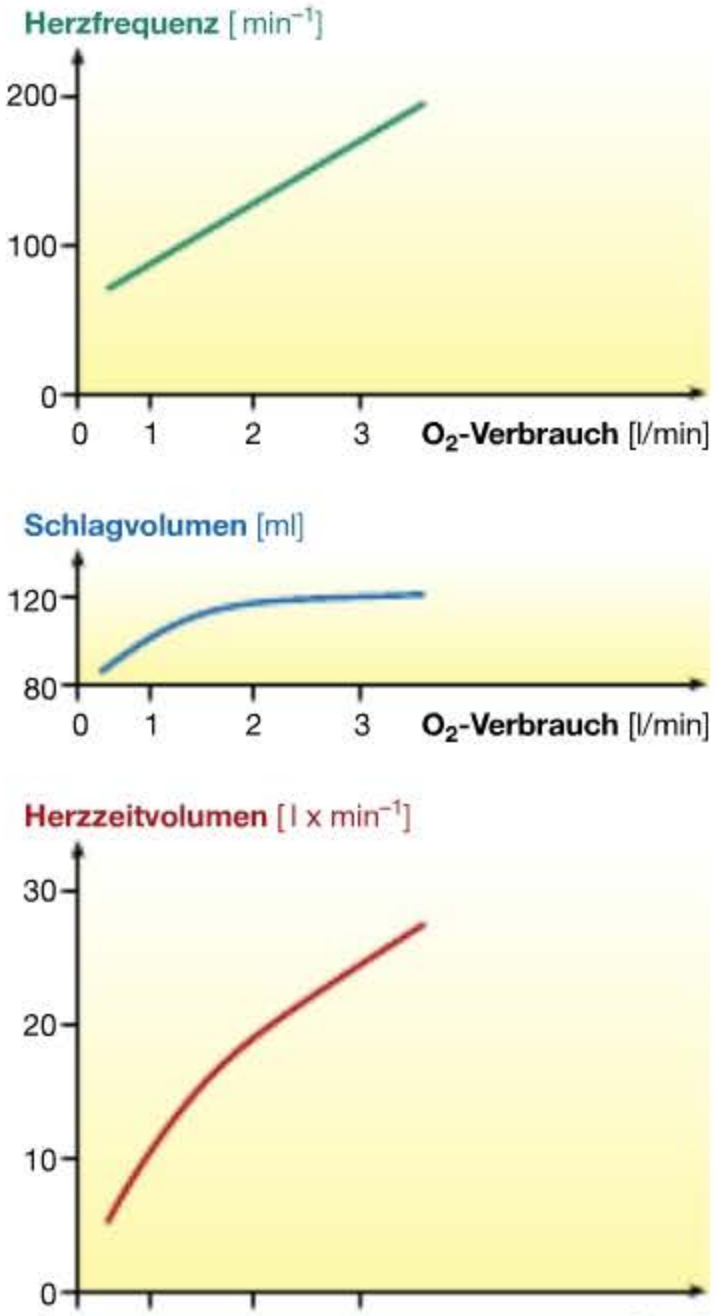


Abb. 8.59 Zunahme von Herzfrequenz, Schlagvolumen und Herzzeitvolumen in Abhängigkeit vom O_2-Verbrauch. Die Herzfrequenz steigt etwa linear mit dem O_2-Verbrauch, d. h. mit der körperlichen Belastung, an.

Blutdruck Bei körperlicher Arbeit nimmt der mittlere arterielle Druck in der Regel leicht (um ca. 20–50 mmHg) zu. Der Anstieg des arteriellen Mitteldrucks beruht hauptsächlich auf einer Erhöhung des systolischen Blutdrucks infolge der Steigerung des Herzzeitvolumens. Da der totale periphere Widerstand wegen der Vasodilatation in der arbeitenden Skelettmuskulatur in der Regel abnimmt, fällt der diastolische Blutdruck

ab oder bleibt unverändert. In beiden Fällen steigt die Blutdruckamplitude (= Differenz zwischen systolischem und diastolischem Blutdruck). Die beschriebenen Vorgänge gelten für dynamische, körperliche Arbeit (z. B. Radfahren). Bei statischer Haltearbeit (z. B. Gewichtheben) steigen sowohl der systolische als auch der diastolische Blutdruck deutlich an.

8.2.8 Lungenkreislauf

Der Lungenkreislauf ist mit dem Körperkreislauf in Serie geschaltet (➤ Abb. 8.31). Dies bedeutet, dass das gesamte vom linken Herzen pro Zeiteinheit in den Körperkreislauf gepumpte Blutvolumen vom rechten Herzen in den Lungenkreislauf weitergepumpt werden muss. Für die langfristige Feinabstimmung zwischen den Auswurfleistungen beider Ventrikel sorgt der Frank-Starling-Mechanismus. Der Lungenkreislauf dient dem Austausch von Atemgasen zwischen Blut und Alveolarraum. Er weist gegenüber dem Körperkreislauf eine Reihe von Besonderheiten auf. Dazu gehören Unterschiede in:

- der Gefäßarchitektur der Mikrozirkulation,
- der Hämodynamik und
- der Reaktion auf Hypoxie.

Gefäßarchitektur

Der Gastausch zwischen Blut und Alveolarraum ist umso reibungsloser möglich, je kürzer die Diffusionstrecke und je größer die für den Austausch zur Verfügung stehende Oberfläche ist. In der Lunge ist die dreischichtige Diffusionsbarriere (Endothelzelle, Basalmembran, Alveolarzelle Typ I) mit weniger als 1 µm extrem dünn. Die Dichte der perialveolären Kapillaren ist sehr hoch. Parallel verlaufende Kapillaren sind in Längsrichtung vielfach miteinander verschmolzen, sodass die an sich röhrenförmigen Kapillaren regelrechte Strömungsetagen bilden („Etagen- oder Schichtenströmung" statt „Röhrenströmung"). Auf diese Weise kann praktisch die gesamte Alveolaroberfläche von ca. 50–100 m^2 für den Gasaustausch genutzt werden.

Hämodynamik

Niederdrucksystem Der Lungenkreislauf gehört zum Niederdrucksystem. Der systolische und der diastolische Druck in der A. pulmonalis betragen normalerweise ca. 20–25 bzw. 9 bis 12 mmHg. Bei einem Perfusionsdruck in der Lungenstrombahn (= mittlerer Druck in der A. pulmonalis minus mittlerer Druck im linken Vorhof) von 10 mmHg und einem Herzzeitvolumen von 5 l/min ergibt sich ein Strömungswiderstand von 2 mmHg × l^{-1} × min. Der Strömungswiderstand im Lungenkreislauf beträgt damit nur etwa ein Zehntel des totalen peripheren Widerstands im Körperkreislauf. Eine myogene Reaktion als Antwort auf eine Erhöhung des transmuralen Drucks tritt im Lungenkreislauf nicht auf. Vielmehr kommt es zu einer druckpassiven Dilatation der Gefäße, d. h., der pulmonale Strömungswiderstand nimmt mit zunehmendem Perfusionsdruck ab (➤ Abb. 8.49b).

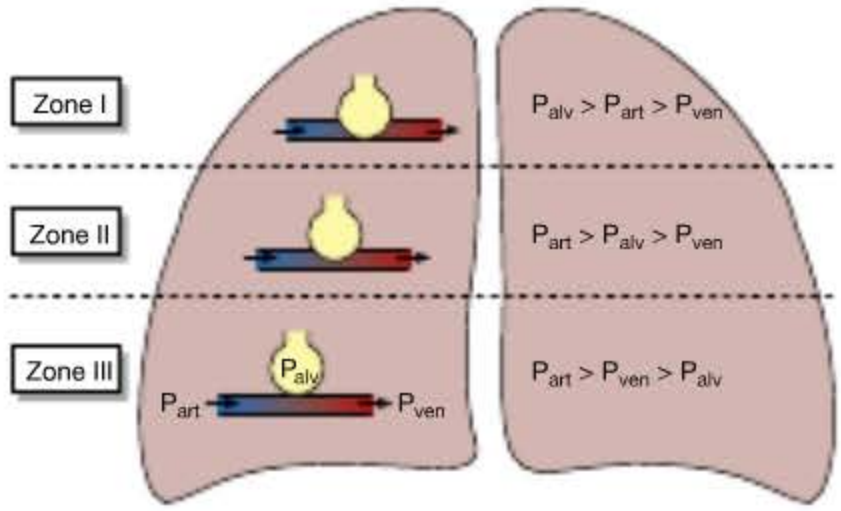


Abb. 8.60 Einfluss der Schwerkraft auf die Lungendurchblutung beim aufrecht stehenden Menschen. In Zone I sind die Drücke in den Lungengefäßen niedriger als der Druck im Alveolarraum und es findet keine Durchblutung statt. In Zone II übersteigt der Druck in der A. pulmonalis vor allem während der Systole den Druck im Alveolarraum. In Zone III sind die Drücke in den Lungengefäßen immer höher als der Druck im Alveolarraum. Diese Zone wird daher am stärksten durchblutet; P_{alv} = Druck im Alveolarraum, P_{art} = Druck in der A. pulmonalis, P_{ven} = Druck in der V. pulmonalis.

Schwerkrafteinfluss Wie im Körperkreislauf, so kommt es auch im Lungenkreislauf beim aufrecht stehenden Menschen aufgrund des Einflusses der Schwerkraft zu deutlichen Unterschieden in den transmuralen Drücken zwischen oberen und unteren Kreislaufanteilen (➤ Abb. 8.60). Daher sind auch die Unterschiede der regionalen Durchblutung der Lunge erheblich: Die basalen Anteile der Lunge sind 10-mal stärker durchblutet als die apikalen Anteile. Daraus (und aus der regional ebenfalls unterschiedlichen Ventilation) resultieren Unterschiede im Ventilations-Perfusions-Verhältnis zwischen verschiedenen Regionen der Lunge, die sich auf den O_2-Partialdruck im arteriellen Blut auswirken (➤ Kap. 9).

Reaktion auf Hypoxie

Die Gefäße des Lungenkreislaufs reagieren auf eine alveoläre Hypoxie mit einer Vasokonstriktion **(Euler-Liljestrand-Effekt).** Dieser Effekt tritt bei O_2-Partialdrücken von weniger als 70 mmHg auf und führt zu einer Reduktion der Durchblutung in gering ventilierten Lungenregionen. Dadurch wird verhindert, dass ein großes Blutvolumen in Lungenregionen gelangt, in denen es nur unzureichend mit Sauerstoff versorgt werden kann. Im Körperkreislauf löst eine Hypoxie den gegenteiligen Effekt, nämlich eine Vasodilatation, aus, sodass das hypoxische Gebiet besser mit Sauerstoff versorgt werden kann.

MERKE

Bei O_2-Partialdrücken < 70 mmHg kommt es in der Lungenstrombahn zu einer Vasokonstriktion (Euler-Liljestrand-Effekt).

130 Animation: Blutdruckmessung

8.2.9 Messung von Kreislaufparametern

Blutdruck

Im klinischen Sprachgebrauch versteht man unter Blutdruck in erster Linie den Druck in den Arterien des Körperkreislaufs. Der arterielle Blutdruck wird in der klinischen Praxis üblicherweise mithilfe einer aufblasbaren Manschette am Oberarm gemessen (indirekte Messung). Das grundlegende Messprinzip wurde erstmals Ende des 19. Jahrhunderts von Riva-Rocci beschrieben (daher das gelegentlich noch verwendete Kürzel RR für Blutdruck). Darüber hinaus kann der Blutdruck auch direkt gemessen werden.

Direkte Messung

Bei der direkten Messung wird entweder eine Kanüle in das Gefäß eingeführt und über einen flüssigkeitsgefüllten Katheter mit einem Manometer verbunden, oder es wird ein Katheterspitzenmanometer direkt in das Gefäß eingebracht.

Indirekte Messung

Messung nach Riva-Rocci und Korotkoff Bei der indirekten Blutdruckmessung wird eine mit einem Manometer verbundene aufblasbare Manschette um den Oberarm gelegt und zügig aufgeblasen. Während des Aufblasvorgangs wird der Radialispuls gefühlt. Verschwindet dieser, wird der Druck in der Manschette um weitere ca. 30 mmHg erhöht. Die A. brachialis ist jetzt vollständig komprimiert und der Blutfluss komplett unterbunden. Der Manschettendruck wird durch Ablassen von Luft aus der Manschette langsam (2–3 mmHg/s) gesenkt. Gleichzeitig werden mithilfe eines Stethoskops die zu erwartenden Strömungsgeräusche (Korotkoff-Geräusche) über der A. brachialis in der Ellenbeuge abgehört. Beim ersten Auftreten eines Strömungsgeräuschs während des Druckablassens wird am Manometer der systolische Blutdruck abgelesen (➤ Abb. 8.61). Zum Zeitpunkt des vollständigen Verschwindens der Strömungsgeräusche wird der diastolische Blutdruck abgelesen. Gelegentlich werden die Strömungsgeräusche während der Messung zwar plötzlich deutlich leiser, verschwinden aber nicht vollständig (besonders bei Kindern und schwangeren Frauen). In diesen Fällen gilt der zum Zeitpunkt des Leiserwerdens der Strömungsgeräusche vom Manometer angezeigte Druck als diastolischer Blutdruck.

Physikalische Grundlagen Pulssynchrone Strömungsgeräusche bei der Blutdruckmessung sind Ausdruck von Turbulenzen, welche wiederum auf die erhöhte Strömungsgeschwindigkeit im Bereich der Einengung der A. brachialis durch die Manschette zurückzuführen sind. Ist der Manschettendruck höher als der systolische Blutdruck, treten keine Strömungsgeräusche auf, weil der Blutfluss durch die A. brachialis sistiert. Ist der Manschettendruck niedriger als der diastolische Blutdruck, treten in der Regel ebenfalls keine Strömungsgeräusche auf (Ausnahmen s. o.), weil die Arterie auch während der Diastole nicht eingeengt wird.

Oszillometrische Blutdruckmessung Moderne, automatisierte Blutdruckmessgeräte kommen ohne Stethoskop aus. Stattdessen erfasst das Gerät mithilfe elektronischer Drucksensoren die pulsatorischen Druckschwankungen in der Manschette und errechnet daraus den systolischen und den diastolischen Blutdruck. Geräte, die nach diesem Prinzip arbeiten, gibt es auch für Messungen am Handgelenk (geeignet für Blutdruckselbstmessungen durch die Patienten) und am Finger (zur Patientenüberwachung in der Klinik).

131 Text: Mögliche Fehlerquellen bei der Blutdruckmessung

Herzzeitvolumen

Das Herzzeitvolumen kann nach dem Fick'schen Prinzip oder mithilfe der Indikatorverdünnungsmethode bestimmt werden.

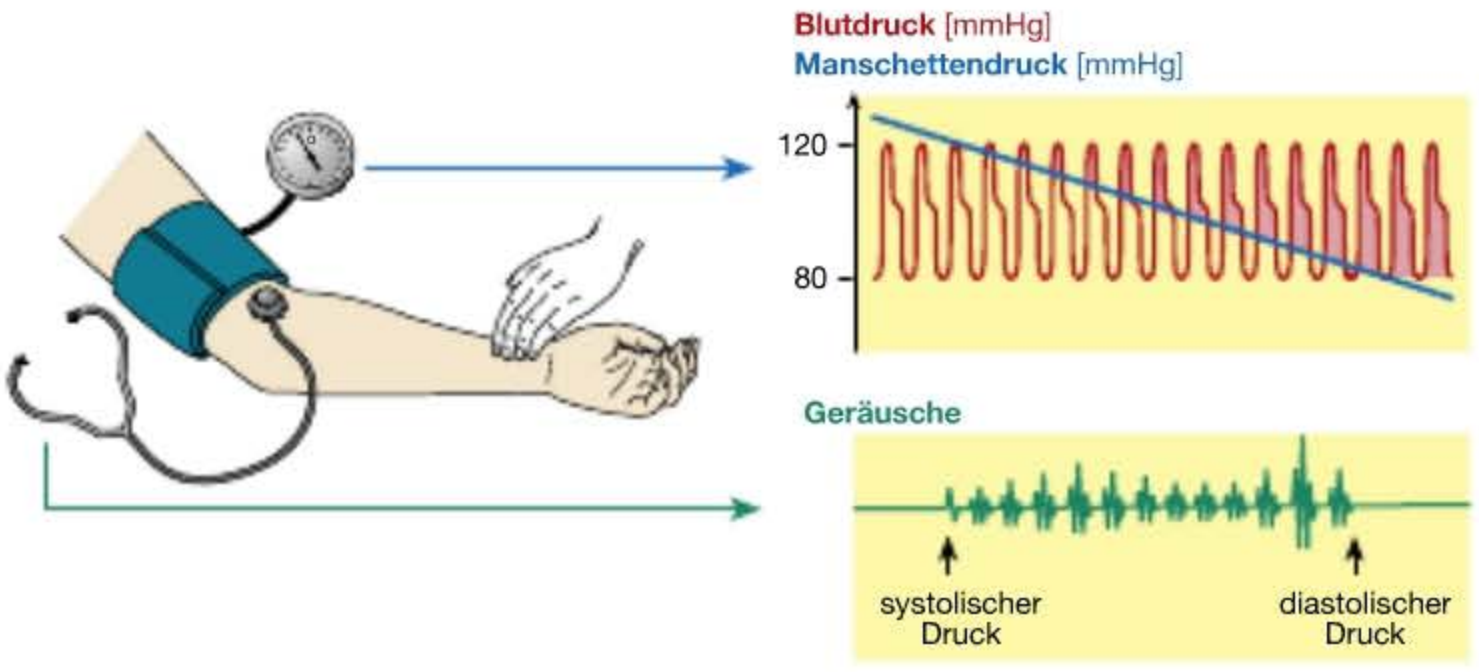


Abb. 8.61 Blutdruckmessung nach Riva-Rocci und Korotkoff. Erläuterungen siehe Text.

Fick'sches Prinzip

Dem Fick'schen Prinzip liegt die allgemeine Überlegung zugrunde, dass die in einem Organ aus dem Blut pro Zeit aufgenommene (bzw. an dieses abgegebene) Menge eines als Indikator verwendeten Stoffes gleich ist der Differenz zwischen der in dieser Zeit zugeleiteten und abgeführten Menge dieses Stoffes (Prinzip der Mengengleichheit). So ist die Menge des in der Lunge pro Zeit aufgenommenen Sauerstoffs (V_{O2}, bei Gasen wird statt der Menge häufig das Volumen angegeben) gleich der Differenz zwischen der über die Lungenvenen abgeführten O_2-Menge und der über die Lungenarterie zugeleiteten O_2-Menge (➤ Abb. 8.62). Die Menge des mit dem Blut abgeführten bzw. zugeleiteten O_2 entspricht dem Produkt aus dem Herzzeitvolumen ($\dot{Q}$) und der O_2-Konzentration im Lungenvenen- ($[O_2]_{ven}$) bzw. Lungenarterienblut ($[O_2]_{art}$). Demnach gilt:

$$\dot{V}_{O2} = \dot{Q} \times [O_2]_{ven} - \dot{Q} \times [O_2]_{art}$$

Durch Umformung dieser Gleichung ergibt sich für das Herzzeitvolumen:

$$\dot{Q} = \frac{\dot{V}_{O_2}}{[O_2]_{ven} - [O_2]_{art}}$$

Die O_2-Konzentrationen im Lungenarterien- bzw. Lungenvenenblut entsprechen denjenigen im gemischtvenösen bzw. arteriellen Blut des Körperkreislaufs. Das Herzzeitvolumen ist demnach gleich dem Quotienten aus der O_2-Aufnahme pro Zeit und der arteriovenösen O_2-Konzentrationsdifferenz im Körperkreislauf.

Indikatorverdünnungsmethode

Bei der Indikatorverdünnungsmethode wird ein inerter Indikator rasch in die venöse Strombahn injiziert, und es wird die Konzentrationsänderung des Indikators über die Zeit im arteriellen Blut aufgezeichnet (➤ Abb. 8.63). Geeignet sind Substanzen (Farbstoffe, radioaktive Substanzen), die den intravasalen Raum während der Messzeit nicht verlassen und deren Konzentration sich im arteriellen Blut kontinuierlich erfassen lässt (z. B. fotometrische Bestimmung eines Farbstoffs am Ohrläppchen). Nach intravenöser Injektion steigt die Indikatorkonzentration im arteriellen Blut zunächst steil an und fällt danach exponentiell ab. Der exponentielle Abfall der Konzentrationskurve wird gegen Ende der Messung durch Überlagerungsphänomene (Rezirkulation des Indikators) gestört.

Berechnung Für die Berechnung des Herzzeitvolumens wird daher der Verlauf der Primärkurve über die Zeit extrapoliert (gestrichelte Linie in ➤ Abb. 8.63). Die (bekannte) Menge (M) des injizierten Indikators verdünnt sich gleichmäßig in einem Blutvolumen, das mit einer bestimmten Stromstärke ($\dot{Q}$, Herzzeitvolumen) in einer bestimmten Zeit (t) durch die arterielle Strombahn fließt. Setzt man für die mittlere Konzentration des Indikators im arteriellen Blut während der Messung $[I]_{art}$, so ergibt sich folgende Mengenbilanz:

$$M = \dot{Q} \times t \times [I]_{art}$$

Nach Umformung der Gleichung erhält man für das Herzzeitvolumen

$$\dot{Q} = M/(t \times [I]_{art})$$

Bestimmung des Blutvolumens Nachdem sich der Indikator im gesamten Intravasalraum verteilt, aber diesen noch nicht verlassen hat, ergibt sich das Blutvolumen (V) als Quotient aus injizierter Indikatormenge (M) und Konzentration des Indikators im Blut ($[I]_{Blut}$):

$$V = M/[I]_{Blut}$$

Herzindex Unter Herzindex versteht man das Herzzeitvolumen, bezogen auf die Körperoberfläche. Bei einem Herzzeitvolumen von 5,5 l × min^{-1} und einer Körperoberfläche von 1,72 m^2 ergibt sich ein Herzindex von 3,2 l × min^{-1} × m^{-2}.

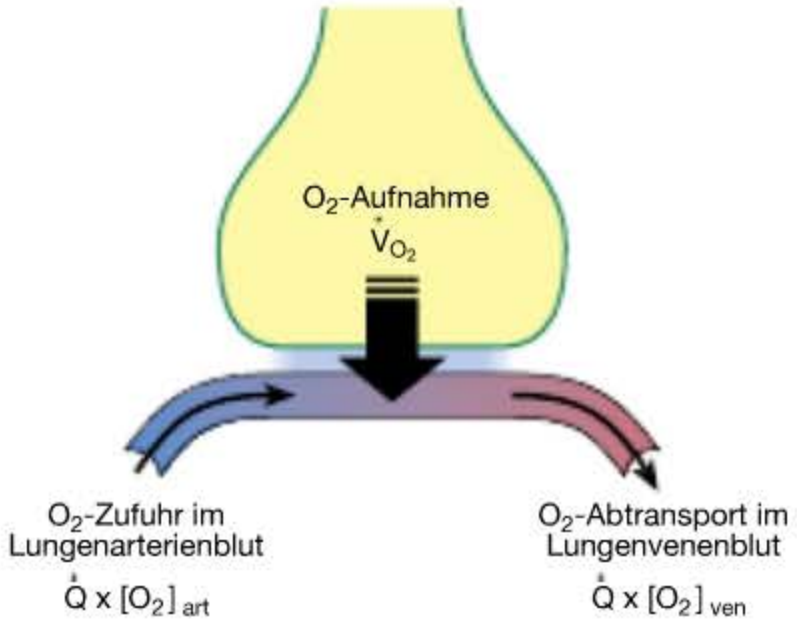


Abb. 8.62 Bestimmung des Herzzeitvolumens nach dem Fick'schen Prinzip. Die O_2-Aufnahme in der Lunge ist gleich der Differenz aus venösem O_2-Abtransport und arterieller O_2-Zufuhr.

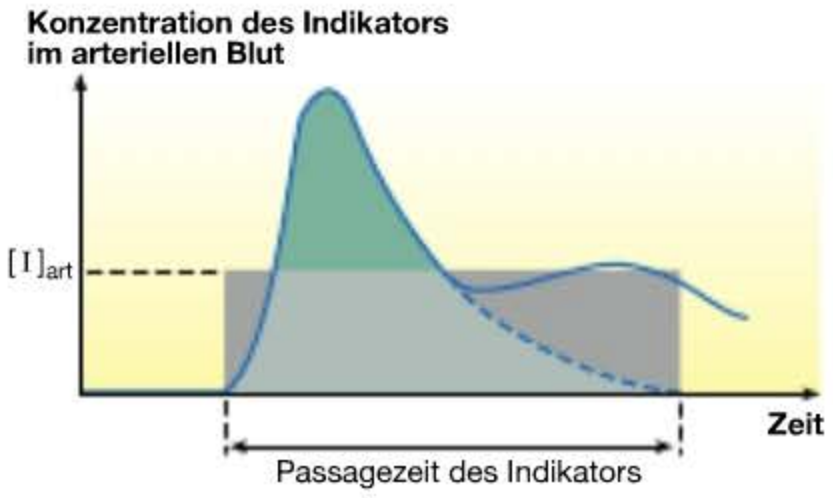


Abb. 8.63 Bestimmung des Herzzeitvolumens mithilfe der Indikatorverdünnungsmethode. Der Indikator wird in die venöse Strombahn injiziert. Die Kurve zeigt die Veränderung der Indikatorkonzentration im arteriellen Blut über die Zeit. Erläuterungen siehe Text; $[I]_{art}$ = mittlere arterielle Indikatorkonzentration während der Passagezeit.

MERKE
Herzindex = Herzzeitvolumen dividiert durch Körperoberfläche

Regionale Durchblutung

Doppler-Sonographie Bei der Doppler-Sonographie wird ein hochfrequentes Schallsignal auf ein großes Blutgefäß oder auf das Gewebe gerichtet. Der Schall wird von der Oberfläche der Erythrozyten in Abhängigkeit von der Fließgeschwindigkeit des Blutes mit unterschiedlicher Frequenz reflektiert (Doppler-Effekt). Das Frequenzsignal wird gemessen. Die Methode ermöglicht im Wesentlichen qualitative Angaben über die Organdurchblutung. Bei Kenntnis der Gefäßgeometrie sind auch semiquantitative Aussagen möglich.

132 Animation: Doppler – Ultraschall

Venenverschlussplethysmographie Mit der Venenverschlussplethysmographie kann die Durchblutung einzelner Extremitäten quantitativ bestimmt werden. Mithilfe einer Blutdruckmanschette, die auf 40–60 mmHg aufgepumpt wird, wird der venöse Blutabfluss aus der zu untersuchenden Extremität unterbunden, während der arterielle Zufluss erhalten bleibt. Die in den ersten Sekunden nach Staubeginn resultierende Volumenzunahme der Extremität entspricht der Durchblutung. Die Volumenzunahme wird dabei meistens mithilfe von Dehnungsmessstreifen gemessen, die um die Extremität gelegt werden und deren elektrischer Widerstand sich bei mechanischer Dehnung verändert.

Szintigraphie Die Szintigraphie ist ein bildgebendes Verfahren, bei dem Radionuklide bzw. mit Radionukliden markierte Stoffe oder Partikel in die Blutbahn gegeben werden. Die Aktivitätsverteilung der Radionuklide im Körper oder in einzelnen Organen kann z. B. mit einer Gammakamera gemessen werden und erlaubt bei geeigneten Bedingungen qualitative bzw. semiquantitative Aussagen über die regionale Durchblutung.

8.2.10 Pathophysiologische Aspekte des Herz-Kreislauf-Systems

Klinik Hypovolämischer Schock

Definition Unter Schock versteht man ein Syndrom, das durch eine akute Verminderung der Sauerstoffversorgung lebenswichtiger Organe gekennzeichnet ist. Die Ursachen sind vielfältig und können vom Herz-Kreislauf-System (z. B. hypovolämischer Schock, kardiogener Schock) oder anderen Systemen (z. B. septischer Schock, neurogener Schock, endokriner Schock) ausgehen. Es gibt keinen hämodynamischen Einzelparameter, welcher den Schockzustand definiert. Der Schock ist vielmehr ein Syndrom, in dessen Verlauf Störungen der Hämodynamik, der Organfunktionen und des Stoffwechsels mit unterschiedlicher Akzentuierung (Multiorganversagen) auftreten. An dieser Stelle sollen nur die pathophysiologischen Grundlagen des hypovolämischen Schocks besprochen werden.

Beim hypovolämischen Schock bestimmt das Ausmaß des Volumenverlustes das klinische Erscheinungsbild. Häufig geht der Volumenverlust auf mehr oder weniger ausgedehnte Verletzungen der Gewebe zurück (traumatischer Schock). Dabei werden aus den zerstörten Gewebepartien große Mengen gerinnungsaktiver Substanzen freigesetzt. Die dadurch verursachten Veränderungen im Gerinnungssystem und in der Mikrozirkulation prägen das klinische Bild entscheidend mit (s. ➤ Kap. 6).

Initiale Pathogenese Bei einem größeren Blutverlust nimmt der venöse Rückfluss zum Herzen ab. Dadurch sinken initial das Herzzeitvolumen und der arterielle Blutdruck (➤ Abb. 8.64). Die atrialen Volumenrezeptoren und die arteriellen Pressorezeptoren werden gehemmt und es kommt zu einer kompensatorischen Zunahme des Sympathikotonus. Die dadurch ausgelöste Vasokonstriktion betrifft alle Organe. Am stärksten betroffen sind das Splanchnikusgebiet und die Haut; am wenigsten ausgeprägt ist die Vasokonstriktion an den Koronarien und im Gehirn (Zentralisation des Kreislaufs). Besonders kritisch ist diese Situation häufig für die Niere. Fällt die glomeruläre Filtrationsrate auf weniger als die Hälfte des Ausgangswertes, droht ein akutes Nierenversagen. Durch die sympathikusinduzierte Erhöhung des totalen peripheren Widerstands und der Herzfrequenz kann der arterielle Blutdruck weitgehend aufrechterhalten werden, wenn weniger als 20% des zirkulierenden Blutvolumens verloren gehen. Gleichzeitig kommt es durch die Konstriktion der Arteriolen zu einem transkapillären Flüssigkeitseinstrom aus dem interstitiellen Raum (➤ Abb. 8.41b), wodurch der Volumenverlust zumindest teilweise ersetzt werden kann (Autoinfusion). Die neurogene Vasokonst-

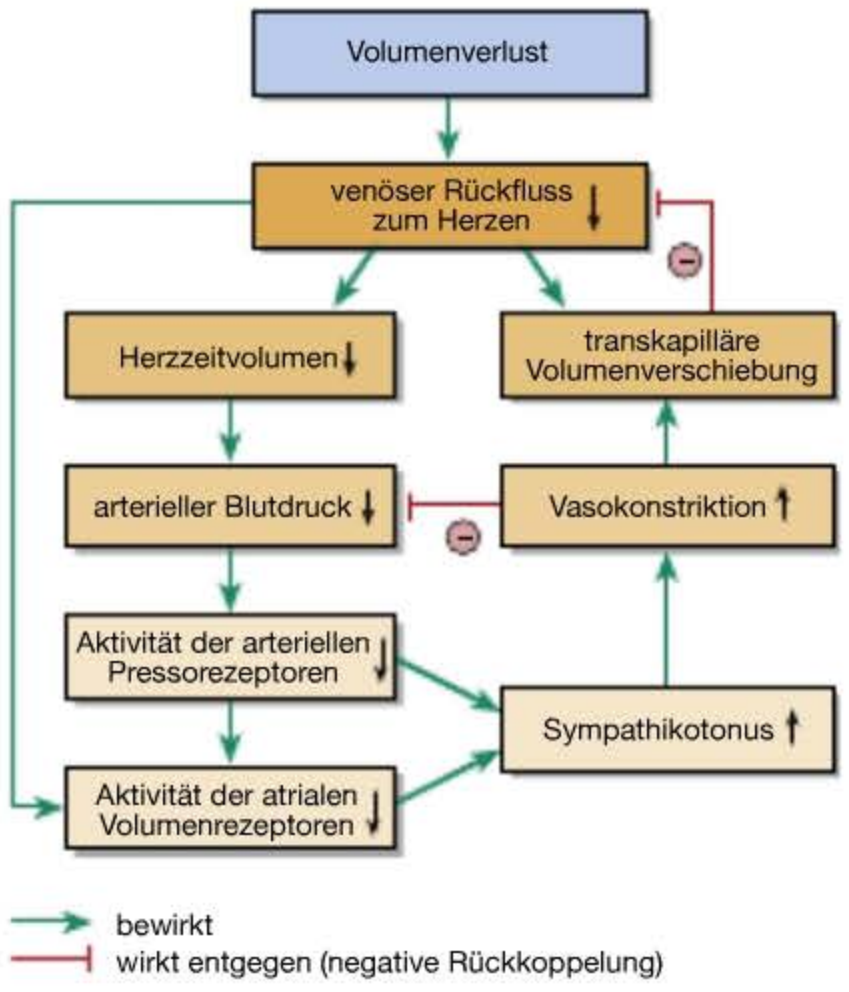


Abb. 8.64 Kompensationsmechanismen beim hypovolämischen Schock. Im Zentrum steht die Aktivierung des Sympathikus mit den dadurch ausgelösten, negativen Rückkoppelungsmechanismen.

riktion wird durch humorale Mechanismen unterstützt, wobei insbesondere die Plasmakonzentrationen von Adrenalin und Noradrenalin sowie von Vasopressin und Angiotensin II erhöht sind. Die Erhöhung des totalen peripheren Widerstands und der transkapilläre Flüssigkeitseinstrom wirken im Sinne einer **negativen Rückkoppelung** auf das Herzzeitvolumen und den arteriellen Blutdruck zurück und stabilisieren diese. Die adaptiven Mechanismen reichen normalerweise aus, um bei gering bis mäßig eingeschränktem Herzzeitvolumen die lebenswichtigen Organe adäquat zu perfundieren.

Versagen der Kompensationsmechanismen Bei einem Verlust von 20–25% des zirkulierenden Blutvolumens beginnen die Kompensationsmechanismen zu versagen (➤ Abb. 8.65), sodass das Herzzeitvolumen und der arterielle Blutdruck mehr oder weniger deutlich abfallen. Bei einem Verlust von über 40% des zirkulierenden Blutvolumens manifestiert sich das Vollbild eines hypovolämischen Schocks, der durch eine unzureichende Perfusion lebenswichtiger Organe gekennzeichnet ist. Infolge des zentralen O_2-Mangels nimmt die Sympathikusaktivität ab. Gleichzeitig sinkt die Kontraktilität des Herzens. Die mangelhafte Durchblutung einzelner Organe führt zur Akkumulation vasodilatatorisch wirkender Metaboliten und über die Aktivierung des Endothels zu einer gesteigerten Kapillarpermeabilität. Die Konsequenzen dieser Veränderungen sind ein weiterer Abfall des Herzzeitvolumens und des arteriellen Blutdrucks sowie ein Volumenverlust aus dem Intravasalraum in das Interstitium. Die pathophysiologischen Prozesse beim Versagen der Kompensationsmechanismen wirken also im Sinne einer **positiven Rückkoppelung** auf die initialen Veränderungen des Herzzeitvolumens und des arteriellen Blutdrucks zurück. Wenn nicht frühzeitig therapeutisch eingegriffen wird, entwickelt sich daraus ein Circulus vitiosus.

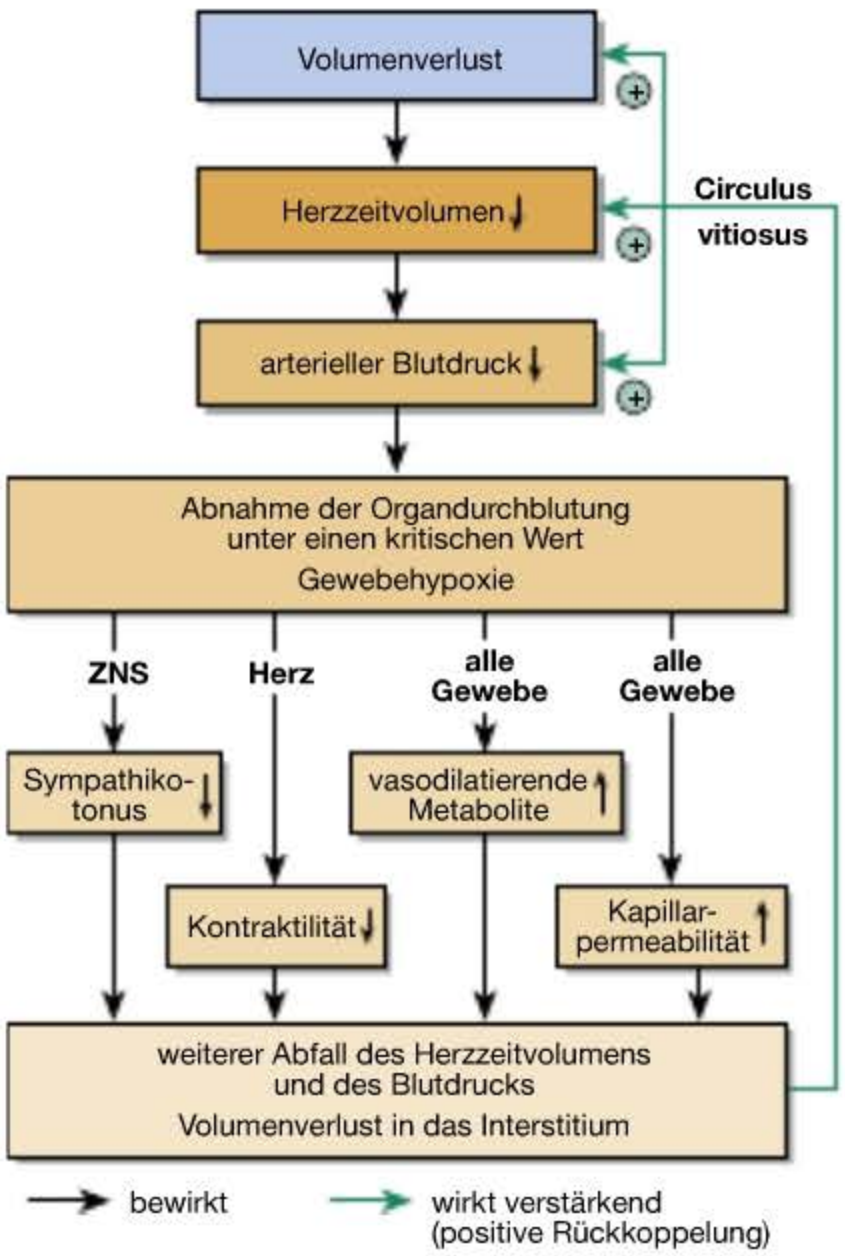


Abb. 8.65 Versagen der Kompensationsmechanismen beim hypovolämischen Schock. Unterschreitet die Organdurchblutung einen kritischen Wert, werden positive Rückkoppelungsmechanismen ausgelöst und es kommt zur Dekompensation.

> **MERKE**
> Beim hypovolämischen Schock wird der Sympathikus aktiviert. Herzfrequenz und totaler peripherer Widerstand steigen. Es kommt zur Zentralisation des Kreislaufs.

Klinik **Herzinsuffizienz**

Definition und Kennzeichen Eine Herzinsuffizienz liegt vor, wenn die Kontraktilität des Herzens so stark eingeschränkt ist, dass das Herz nicht mehr in der Lage ist, eine angemessene Förderleistung zu erbringen (➤ Abb. 8.66). Durch die verminderte Kontraktilität kommt es zu einer Abnahme des Herzzeitvolumens (Vorwärtsversagen) und zu einem Rückstau von Blut im venösen System (Rückwärtsversagen). Pathophysiologische Kennzeichen der Herzinsuffizienz sind eine herabgesetzte maximale Druckanstiegsgeschwindigkeit während der

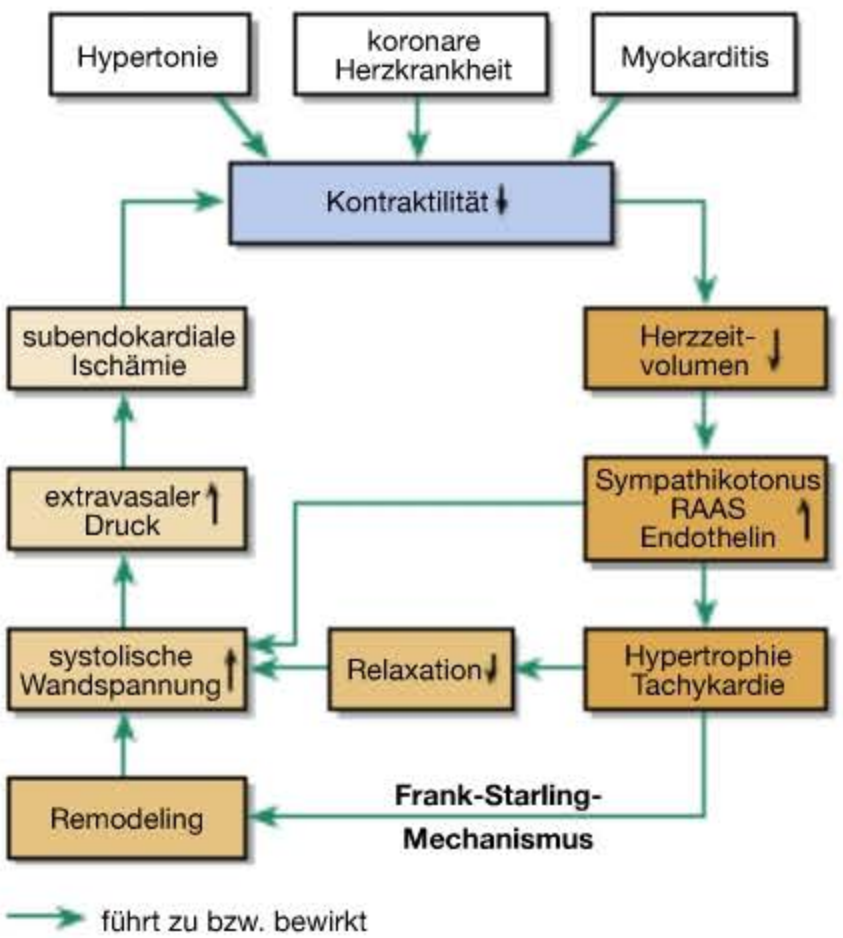


Abb. 8.66 Circulus vitiosus der Herzinsuffizienz. In Abhängigkeit vom Schweregrad der Erkrankung können die Kompensationsmechanismen bei einer Herzinsuffizienz die hämodynamische Situation kurz- bis mittelfristig stabilisieren. Langfristig kommt es über die subendokardiale Ischämie zu einer weiteren Einschränkung der kardialen Kontraktilität und es entsteht ein Circulus vitiosus.

Systole, eine verminderte Auswurffraktion, ein erhöhter Füllungsdruck des insuffizienten Ventrikels und ein vergrößertes enddiastolisches Volumen. Als Ursachen für eine Herzinsuffizienz kommen verschiedene Krankheiten infrage. Am häufigsten entsteht die Herzinsuffizienz als Folge einer lange bestehenden arteriellen Hypertonie, einer koronaren Herzkrankheit (Angina pectoris, Herzinfarkt) oder einer entzündlichen Erkrankung des Herzmuskels (Myokarditis). Das klinische Bild wird von subjektiven Symptomen wie rascher Ermüdbarkeit, Herzklopfen und Dyspnoe geprägt, die je nach Schweregrad der Erkrankung bei schwerer körperlicher Belastung oder bereits in Ruhe auftreten können. Bei der körperlichen Untersuchung fallen Stauungszeichen im kleinen (Lungenödem) oder großen Kreislauf (Venenstauung, Lebervergrößerung, Ödeme) sowie eine Herzvergrößerung und eine Tachykardie auf.

Kompensationsmechanismen Ohne die Aktivierung geeigneter Kompensationsmechanismen würde die Herabsetzung der Förderleistung des Herzens zu einem Abfall des arteriellen Blutdrucks führen. Bei manifester Herzinsuffizienz werden Mechanismen aktiviert, die geeignet sind, die Förderleistung des Herzens zu verbessern und den arteriellen Blutdruck aufrechtzuerhalten. Zu diesen Mechanismen gehören die Erhöhung des Sympathikotonus und die Aktivierung vasokonstriktorisch bzw. volumenerhaltend wirkender Hormone (Catecholamine, Renin-Angiotensin-Aldosteron-System, Endothelin). Die Wirkung dieser Mechanismen ist zunächst adaptiv, d. h., sie verbessern die hämodynamische Situation des Organismus. Die Konstriktion der arteriellen Widerstandsgefäße trägt wesentlich zur Aufrechterhaltung des Blutdrucks bei. Darüber hinaus kommt es zu einer Erhöhung des Venendrucks, wodurch der Rückfluss zum Herzen verbessert wird. Die Vordehnung des Herzens wird verstärkt und über den dadurch ausgelösten Frank-Starling-Mechanismus wird das Schlagvolumen erhöht. Gleichzeitig führt die Vergrößerung des Herzens nach dem Laplace-Gesetz zu einer höheren Wandspannung. Neben den funktionellen Anpassungsvorgängen kommt es auch zu strukturellen Veränderungen des Herzens (Hypertrophie, Remodeling), zu denen die aktivierten Hormone über ihre wachstums- (Angiotensin II) und fibrosefördernden Wirkungen (Aldosteron) wesentlich beitragen und die langfristig zu einem Verlust des Kompensationseffektes mit dem sich daraus entwickelnden Circulus vitiosus führen können.

Verlust des Kompensationseffektes Die gesteigerte Freisetzung von Noradrenalin führt am Herzen langfristig zu einer erhöhten Abbaurate des β_1-Rezeptors (β_1-Down-Regulation), sodass die Wirkung des erhöhten Sympathikotonus auf das Herz mit der Zeit nachlässt. Mit zunehmender Hypertrophie verschlechtert sich die Situation in der kardialen Mikrozirkulation, weil das Kapillarwachstum hinter dem Wachstum der Kardiomyozyten zurückbleibt und sich die Diffusionsstrecken vergrößern. Gleichzeitig geht die verstärkte Wandspannung mit einem erhöhten extravasalen Druck im Gewebe einher, sodass die Gefäße stärker komprimiert werden. Darüber hinaus lässt aufgrund der strukturellen Umbauvorgänge die Compliance der Ventrikel nach. Außerdem steht infolge der Tachykardie bei jedem Herzzyklus weniger Zeit für die Erschlaffung zur Verfügung, sodass insgesamt die Relaxationsfähigkeit des Ventrikels abnimmt (negativ lusitroper Effekt). Die beschriebenen Mechanismen führen zu einer zunehmend kritischer werdenden O_2-Versorgung, die insbesondere die Endstrecken der arteriellen Strombahn des Herzens, also die subendokardialen Schichten des Myokards, betrifft. Die subendokardiale Ischämie wirkt sich negativ auf die Kontraktilität des Herzens aus und es entsteht ein Circulus vitiosus.

Klinik Arterielle Hypertonie

Definition Unter arterieller Hypertonie wird unabhängig von ihrer Ätiologie jede chronische Erhöhung des diastolischen und/oder des systolischen Blutdrucks verstanden. Eine scharfe Grenze zwischen normalem und zu hohem Blutdruck gibt es nicht. Große, epidemiologische Studien haben gezeigt, dass das Risiko, eine kardiovaskuläre Erkrankung (Schlaganfall, Herzinfarkt u. a.) zu erleiden (Morbidität), oder an einer solchen Erkrankung zu sterben (Mortalität), mit zunehmendem Blutdruck steigt. Umgekehrt sinkt bei Hypertonikern das kardiovaskuläre Risiko, wenn der Bluthochdruck erfolgreich behandelt wird. Die Ergebnisse klinischer und epidemiologischer Studien werden laufend ausgewertet und dienen als Grundlage für die Festlegung von Normwerten des arteriellen Blutdrucks. Als normal gilt der arterielle Blutdruck, wenn der systolische Wert unter 140 mmHg und der diastolische Wert unter 90 mmHg liegen. Diese Normwerte gelten beim Erwachsenen unabhängig vom Lebensalter (also auch bei älteren Menschen). Bei Kindern gelten niedrigere Werte. Nach dieser Definition leidet etwa jeder fünfte Erwachsene unter einem zu hohen Blutdruck.

Primäre oder essenzielle Hypertonie In über 90% der Fälle lässt sich keine Ursache für den hohen Blutdruck feststellen (primäre oder essenzielle Hypertonie). Da der Blutdruck gleich dem Produkt aus Herzzeitvolumen und totalem peripherem Widerstand ist, führt der Anstieg einer dieser beiden Faktoren (oder beider) zu einer Erhöhung des arteriellen Drucks. Von wenigen Ausnahmen abgesehen ist bei der essenziellen Hypertonie typischerweise der totale periphere Widerstand erhöht, während das Herzzeitvolumen normal ist. Die Ausnahmen betreffen einen Teil der jungen Hypertoniker mit leichter Hypertonie, bei denen der erhöhte Blutdruck auf einem gesteigerten Herzzeitvolumen beruht. Allerdings kommt es auch in diesen Fällen mit zunehmender Manifestation der Hypertonie relativ rasch zu einem Anstieg des totalen peripheren Widerstands.

Hämodynamik Für den erhöhten Strömungswiderstand bei essenzieller Hypertonie werden eine Reihe von Faktoren verantwortlich gemacht, ohne dass die primäre Ursache bisher abschließend geklärt werden konnte. An erster Stelle steht dabei eine erhöhte Sympathikusaktivität, die häufig als Reaktion auf psychosozialen Stress verstanden wird, dem sich die Patienten verstärkt ausgesetzt sehen sollen. Für eine ursächliche Beteiligung einer erhöhten Sympathikusaktivität an der essenziellen Hypertonie spricht vor allem die gute antihypertensive Wirksamkeit von Pharmaka, die den Sympathikus hemmt bzw. des-

sen Wirkung abschwächt (z. B. zentral wirkende Antisympathitonika, α- und β-Rezeptorblocker). Allerdings ist die Plasma-Noradrenalinkonzentration als Parameter für die Sympathikusaktivität bei Patienten mit essenzieller Hypertonie nicht konsistent erhöht, und es gibt wirksame Antihypertensiva (z. B. Diuretika), die nicht mit der Sympathikusaktivität interferieren. Als weitere Ursachen für den erhöhten Strömungswiderstand bei essenzieller Hypertonie werden eine eingeschränkte endothelvermittelte Vasodilatation (endotheliale Dysfunktion) oder eine verstärkte Reagibilität der glatten Gefäßmuskulatur auf vasokonstriktorische Reize diskutiert. Dabei sind nahezu alle Komponenten der komplexen Regulationsmechanismen der intrazellulären Ca^{2+}-Konzentration, einschließlich der membranständigen Rezeptoren für gefäßwirksame Transmitter und Hormone sowie der Bestandteile verschiedener intrazellulärer Signaltransduktionskaskaden, mit der essenziellen Hypertonie in Verbindung gebracht worden. Allerdings bleibt unklar, ob es sich dabei jeweils um primäre oder sekundäre Veränderungen handelt. Während viele der genannten Faktoren zweifellos eine wichtige Rolle bei den im Herz-Kreislauf-System während der Hochdruckkrankheit auftretenden, pathophysiologischen Veränderungen spielen, ist eine Beteiligung als ätiologischer Faktor bei der primären Hypertonie noch in keinem Fall zweifelsfrei nachgewiesen worden.

Einflussfaktoren Aus epidemiologischen Studien ist bekannt, dass eine Reihe von Faktoren, wie Alter, Geschlecht und Körpergewichtsindex, das Hypertonierisiko stark beeinflussen, ohne dass es sich dabei um ursächliche Faktoren handelte. Auch eine hohe Kochsalz- oder eine unzureichende Kaliumaufnahme mit der Nahrung können den Blutdruck langfristig erhöhen. Da die Niere eine wichtige Rolle bei der Regulation des Elektrolyt- und Wasserhaushalts sowie des normalen Langzeitblutdrucks spielt, ist die Vermutung naheliegend, dass der essenziellen Hypertonie eine primär renale Störung zugrunde liegen könnte. Trotz vieler Hinweise in dieser Richtung ist bisher keine eindeutige Ursache für die essenzielle Hypertonie gefunden worden. Weitere Fortschritte werden gegenwärtig von molekular-epidemiologischen Untersuchungen erwartet, da der genetischen Prädisposition zur Hypertonie, neben den oben beschriebenen Faktoren, offensichtlich eine wesentliche Bedeutung zukommt.

Sekundäre Hypertonie Bei weniger als 10% der betroffenen Patienten lässt sich die Ursache für die Hypertonie eindeutig feststellen (sekundäre Hypertonie). Bei etwa der Hälfte dieser Fälle handelt es sich um eine Erkrankung des Nierengewebes (renoparenchymatöse Hypertonie) mit eingeschränkter renaler Na^+- und Wasserausscheidungskapazität. Ungefähr ein weiteres Drittel entfällt auf eine Nierenarterienstenose (renovaskuläre Hypertonie) mit Aktivierung des Renin-Angiotensin-Systems. Die restlichen Fälle sind meist endokrin (z. B. primärer Hyperaldosteronismus, Cushing-Syndrom, Phäochromozytom) oder durch Medikamente (Ovulationshemmer, nichtsteroidale Antirheumatika) bedingt.

MERKE

Bluthochdruck ist der wichtigste Risikofaktor für den Schlaganfall und einer der wichtigsten Risikofaktoren (nach der Hypercholesterinämie) für den Herzinfarkt.

Klinik Hypotonie

Eine Hypotonie liegt vor, wenn der systolische Blutdruck weniger als 100 mmHg (beim Jugendlichen weniger als 90 mmHg) beträgt und dies zu subjektiven Symptomen (Kollapsneigung, Schwindel, Schwarzwerden vor den Augen bei Orthostase) führt. In seltenen Fällen kann eine Hypotonie auf eine schwerwiegende Grunderkrankung (z. B. Nebennierenrindeninsuffizienz, neurologische Erkrankungen) hinweisen. Meistens ist die Ursache einer Hypotonie jedoch nicht objektivierbar. Da die Lebenserwartung bei niedrigem Blutdruck eher erhöht als verkürzt ist, wird der Hypotonie in vielen Ländern ärztlicherseits wenig Beachtung geschenkt („German disease").

8.2.11 Ausblick

Bei den Herz-Kreislauf-Erkrankungen sind in den vergangenen Jahrzehnten große Fortschritte in der Diagnostik und Therapie erzielt worden. So ermöglicht z. B. die Herzkathetertechnik nicht nur genaue Angaben über die Funktionen des Herzens und der Koronargefäße, sondern auch therapeutische Maßnahmen (Ballondilatation) bei Zuständen (schwere Stenosen der Koronargefäße), deren Behandlung früher eine Operation am offenen Thorax (Thorakotomie) erfordert hätte. Es ist zu erwarten, dass diese Entwicklung weiter anhalten wird. Auf der anderen Seite ist nach wie vor jeder zweite Todesfall in Deutschland (und anderen entwickelten Ländern) auf eine Herz-Kreislauf-Erkrankung zurückzuführen. Ein wesentlicher Schwerpunkt wird deshalb in Zukunft auf der Prävention dieser Erkrankungen liegen. Zur Entwicklung wirksamer Präventionsmaßnahmen bedarf es genauer Kenntnisse der Pathophysiologie von Herz-Kreislauf-Erkrankungen. Bei neun von zehn Patienten mit Bluthochdruck lässt sich auch heute noch keine Ursache für die Erkrankung identifizieren, und wir wissen auch nicht, warum viele Hochdruckkranke einen Schlaganfall oder Herzinfarkt erleiden, andere aber vor diesen Folgekrankheiten geschützt sind. Vor diesem Hintergrund gibt es noch viel zu tun für die zukünftige experimentelle und klinische Herz-Kreislauf-Forschung.

ZUSAMMENFASSUNG

Herzerregung

Ionenkanäle sind in die Zellmembran eingefügte Proteine und spielen eine entscheidende Rolle bei der elektrischen Erregung von Zellen. Das Aktionspotenzial einer Herzmuskelzelle des Arbeitsmyokards unterscheidet sich in Form und Dauer vom Aktionspotenzial der Nerven- und Skelettmuskelzelle. Das Ruhemembranpotenzial ist bei den Zellen der Arbeitsmuskulatur des Herzens stabil, bei den Zellen des Erregungsbildungs- und Reizleitungssystems dagegen instabil (die Au-

torhythmie beruht auf einer zunehmenden nicht selektiven Leitfähigkeit des „Funny" [f] Kationenkanals im Anschluss an die Repolarisationsphase). Die elektromechanische Kopplung in den Herzmuskelzellen des Arbeitsmyokards beruht auf dem transmembranären Ca^{2+}-Einstrom zu Beginn der Plateauphase des Aktionspotenzials und der damit gekoppelten Freisetzung von Ca^{2+} aus dem sarkoplasmatischen Retikulum. Die Wirkungen des Sympathikus und des Vagus auf das Herz lassen sich im Wesentlichen auf Änderungen von Membranleitfähigkeiten zurückführen.

EKG

Die im EKG gemessenen Potenzialschwankungen lassen sich als elektrische Vektoren einer definierten Größe (Potenzialdifferenz) und Richtung (Minus nach Plus) darstellen. Aus den zahlreichen Potenzialunterschieden an den Einzelzellen lässt sich zu jedem Zeitpunkt der Herzaktion ein hieraus resultierender Summations- oder Integralvektor konstruieren, der die Hauptrichtung der Ausbreitung oder der Rückbildung der Erregung beschreibt. Beispiele für eine Diagnostik anhand des EKG sind Lagetypen des Herzens, Arrhythmien, Herzflimmern, Herzinfarkt und Elektrolytstörungen.

Mechanik der Herzaktion

Jeder Herzzyklus besteht aus vier Phasen. Während der Anspannungsphase kontrahieren sich die Ventrikel isovolumetrisch. In der Austreibungsphase wird das Schlagvolumen ausgeworfen. Anspannungs- und Austreibungsphase bilden zusammen die Systole. Während der Entspannungsphase erschlaffen die Ventrikel isovolumetrisch. In der Füllungsphase werden die Ventrikel hauptsächlich über den Ventilebenenmechanismus und zusätzlich durch die Vorhofkontraktion gefüllt. Entspannungs- und Füllungsphase bilden zusammen die Diastole. Der 1. Herzton ist ein Muskelanspannungston zu Beginn der Systole, der 2. Herzton entsteht durch das Zuschlagen der Taschenklappen. Die Fördervolumina beider Ventrikel werden über den Frank-Starling-Mechanismus (Abhängigkeit der Kontraktionskraft vom enddiastolischen Volumen) aufeinander abgestimmt. Molekulare Grundlage sind Veränderungen der Ca^{2+}-Empfindlichkeit des kontraktilen Apparats. Die Aktivierung des Sympathikus steigert die Kontraktilität des Herzens (positiv inotrope Wirkung). Noradrenalin stimuliert am Herzen hauptsächlich β_1-Rezeptoren. Das Herz leistet normalerweise überwiegend Druck-Volumen-Arbeit und nur zum geringen Teil Beschleunigungsarbeit.

Koronardurchblutung und Energieumsatz

Die Koronardurchblutung beträgt in Ruhe etwa 250 ml/min (ca. 5% des Herzzeitvolumens). Die wesentlichen Substrate für die Energiegewinnung sind freie Fettsäuren, Glucose und Lactat.

Gefäßmechanik

Die Wandspannung eines Gefäßes steigt mit zunehmendem transmuralem Druck und zunehmendem Radius (Laplace-Gesetz). Die Compliance ist der Quotient aus Volumenänderung und Druckänderung.

Allgemeine Hämodynamik

Durch jeden Abschnitt des Kreislaufsystems fließt pro Zeiteinheit dasselbe Blutvolumen (Kontinuitätsprinzip). Der Perfusionsdruck ist gleich dem Produkt aus Stromstärke und Strömungswiderstand (Ohm'sches Gesetz). Die Stromstärke in einem Gefäß nimmt mit zunehmendem Radius des Gefäßes zu und mit zunehmender Länge des Gefäßes sowie zunehmender Viskosität der Strömungsflüssigkeit ab, wobei der Radius in seiner 4. Potenz wirksam wird (Hagen-Poiseuille-Gesetz, gilt unter bestimmten Voraussetzungen). Die Viskosität des Blutes ist variabel („scheinbare Viskosität") und hängt u. a. vom Radius des durchströmten Gefäßes ab (Fåhraeus-Lindqvist-Effekt).

Hochdrucksystem

Durch die Windkesselfunktion der Aorta wird die Druckamplitude gedämpft. Der Druckpuls wird in der Peripherie teilweise reflektiert, dadurch steigt die Druckamplitude in den herzfernen Arterien. Die Druckpulskurve weist herznah eine Inzisur und in herzfernen Arterien eine dikrote Welle auf. Der arterielle Blutdruck beträgt normalerweise ca. 120 mmHg systolisch und ca. 80 mmHg diastolisch. Der Strompuls hat eine geringere Ausbreitungsgeschwindigkeit als der Druckpuls.

Mikrozirkulation

In der Mikrozirkulation findet der Stoffaustausch zwischen Blut und Geweben statt. Wesentliche Mechanismen sind Diffusion und Filtration bzw. Reabsorption. Filtrations-Reabsorptions-Kräfte, aus denen sich der effektive Filtrationsdruck ergibt, sind die hydrostatischen Drücke in den Kapillaren und im Interstitium sowie die kolloidosmotischen Drücke des Blutplasmas und der interstitiellen Flüssigkeit.

Niederdrucksystem

Der zentrale Venendruck ist ein Indikator für den Füllungszustand des Kreislaufs. Die Druckschwankungen im rechten Vorhof während der Herzaktion werden retrograd in die herznahen Venen fortgeleitet (Venenpuls). Durch den Einfluss der Schwerkraft ergeben sich beim aufrecht stehenden Menschen in den Venen der unteren Körperpartien hohe Drücke.

Kreislaufregulation

An der Regulation der lokalen Durchblutung sind im Wesentlichen vier Mechanismen beteiligt, dazu gehören die vegetative Innervation der Gefäße, Hormone und endotheliale sowie lokal-chemische Faktoren. Darüber hinaus unterliegt die Durchblutung in vielen Organen der Autoregulation (myogene Reaktion). Bei der Regulation des arteriellen Blutdrucks lassen sich kurz- und langfristige Mechanismen unterscheiden. Die kurzfristigen Mechanismen sind vor allem neurohumorale Reflexe, die von den arteriellen Pressorezeptoren und den atrialen Dehnungsrezeptoren ausgelöst werden. Die langfristige Regulation des arteriellen Blutdrucks ist eng mit der Regulation des zirkulierenden Blutvolumens verknüpft (Druckdiurese).

Anpassung des Kreislaufs an wechselnde Bedingungen

Beim Übergang vom Liegen zum Stehen (Orthostase) löst die Umverteilung des Blutes zugunsten der unteren Körperpartien eine Aktivierung des Sympathikus aus. Bei körperlicher Arbeit wird der Sympathikus aktiviert (zentrale Mitinnervation) und dadurch das Herzzeitvolumen erhöht, wobei insbesondere die arbeitende Muskulatur stärker durchblutet wird.

Lungenkreislauf

Die Lungengefäße reagieren auf eine Erhöhung des transmuralen Drucks mit einer druckpassiven Dilatation (keine myogene Reaktion) und auf Hypoxie mit einer Konstriktion (Euler-Liljestrand-Effekt).

Fragen

1 Welche Mechanismen sind an der diastolischen Depolarisation im Sinusknoten beteiligt? Denken Sie dabei an die beteiligten Ionenkanäle und deren Öffnungs- und Schließverhalten.

2 Welche Wirkungen haben Sympathikus und Parasympathikus auf die Erregungsbildung und -leitung am Herzen?

3 Benennen Sie die Wellen und Zacken in einer typischen EKG-Ableitung (Ableitung II nach Einthoven), und ordnen Sie diesen die entsprechenden Erregungsvorgänge am Herzen zu.

4 Erläutern Sie für verschiedene Lagetypen des Herzens die zu erwartenden Größenbeziehungen der R-Zacken in den Ableitung I, II und III nach Einthoven. Benutzen Sie dazu den Cabrera-Kreis.

5 Beschreiben Sie die vier Aktionsphasen des Herzens. Berücksichtigen Sie dabei das Öffnungs- und Schließverhalten der Herzklappen sowie die Druckverläufe in den Ventrikeln.

6 Erläutern Sie die Mechanismen der Ventrikelfüllung. Wie groß ist der Beitrag der einzelnen Mechanismen zur gesamten Füllung?

7 Wie entstehen der 1. und der 2. Herzton?

8 Beschreiben und erläutern Sie das Druck-Volumen-Diagramm für den linken Ventrikel. Berücksichtigen Sie dabei die Maximakurven für isobarische und isovolumetrische Kontraktionen sowie für Unterstützungskontraktionen.

9 Was versteht man unter dem Frank-Starling-Mechanismus? Erläutern Sie die physiologische Bedeutung und benennen Sie die molekularen Grundlagen.

10 Welche Wirkung hat der Sympathikus auf die Pumpfunktion des Herzens?

11 Beschreiben Sie in Grundzügen die Signaltransduktionsmechanismen der sympathischen Erregungsübertragung am Herzen.

12 Was versteht man unter Koronarreserve?

13 Welche Substrate nutzt das Herz zur Energiegewinnung hauptsächlich?

14 Was sagt das Laplace-Gesetz über den Zusammenhang zwischen Wandspannung, transmuralem Druck und Radius eines Gefäßes aus?

15 Welche beiden hämodynamischen Parameter ergeben als Produkt den arteriellen Blutdruck?
Denken Sie bei der Beantwortung an das Ohm'sche Gesetz.

16 Wie hängt die Stromstärke in einem Gefäß von dessen Radius ab?
Denken Sie bei der Beantwortung an das Hagen-Poiseuille-Gesetz.

17 Nennen Sie wichtige Faktoren, die die Viskosität des Blutes beeinflussen.

18 Was versteht man unter der Windkesselfunktion der Aorta?

19 Beschreiben Sie die typischen Verläufe des Druckpulses in der Aorta ascendens und in einer herzfernen Arterie (z. B. A. tibialis anterior). Benutzen Sie dabei die Begriffe Inzisur, dikrote Welle und Amplitude.

20 Aus welchen Komponenten setzt sich der effektive Filtrationsdruck in der Mikrozirkulation zusammen?

21 Erläutern Sie das Zusammenspiel zwischen Filtrations- und Reabsorptionskräften in der Mikrozirkulation anhand eines idealtypischen Beispiels.

22 Beschreiben Sie den Verlauf der Druckpulskurve in einer herznahen Vene (z. B. V. jugularis).
Denken Sie dabei an die a-, c- und v-Welle sowie das x- und das y-Tal.

23 Erläutern Sie den Einfluss der Schwerkraft auf den hydrostatischen Druck in den Venen der unteren Körperpartien (z. B. des Fußrückens) beim aufrecht stehenden Menschen. Machen Sie dazu eine Überschlagsrechnung.

24 Erläutern Sie die wichtigsten Regulationsmechanismen der lokalen Durchblutung. Denken Sie dabei an die vegetative Innervation der Gefäße, lokale und zirkulierende Hormone sowie endotheliale und lokalchemische Faktoren.

25 Was versteht man unter Autoregulation der Durchblutung?

26 Erläutern Sie die wichtigsten Regulationsmechanismen des arteriellen Blutdrucks.
Denken Sie dabei an neurohumorale Reflexe und den Druckdiurese-Mechanismus.

27 Beschreiben Sie die Anpassungsreaktionen des Kreislaufs bei körperlicher Arbeit. Gehen Sie dabei insbesondere auf die Rolle des sympathischen Nervensystems ein.

28 Wie unterscheiden sich Lungen- und Körperkreislauf im Hinblick auf ihre Reaktionen bei Erhöhung des transmuralen Drucks bzw. bei Hypoxie voneinander?

29 Worauf beruht die autorhythmische Erregungsbildung am Herzen?
Denken Sie bei der Beantwortung an die spontane diastolische Depolarisation.

30 Was unterscheidet das Aktionspotenzial des Arbeitsmyokards von den Aktionspotenzialen anderer Organe?
Denken Sie bei der Beantwortung an die Form des Aktionspotenzials.

31 Wie ist der Summationsvektor definiert?
Denken Sie bei der Beantwortung an die Richtung und Größen von Vektoren.

32 Welche Ableitformen gibt es beim EKG?
Denken Sie bei der Beantwortung an unipolar und bipolar; Extremitäten- und Brustwandableitungen.

33 Was wird durch die Brustwandableitungen zusätzlich zu den Extremitätenableitungen erreicht?
Denken Sie bei der Beantwortung an die verschiedenen Ebenen bei den Ableitformen.

34 Wie ist der Indifferenztyp im EKG definiert?
Denken Sie bei der Beantwortung an die Richtung der R-Zacke und den Winkel zur Horizontalen.

133 IMPP-Fragen

This page intentionally left blank

KAPITEL

9 Atmung

P. Dietl, P. Deetjen, überarbeitet von O. H. Wittekindt

9.1 Atemgase 450
9.2 Atemmechanik 452
9.3 Lungenvolumina 457
9.4 Ventilation und Perfusion 461
9.4.1 Ventilation 462
9.4.2 Perfusion 463
9.4.3 Ventilations-Perfusions-Verhältnis 463
9.5 Atemgastransport 465
9.5.1 Sauerstofftransport 465
9.5.2 Kohlendioxidtransport 469
9.6 Atmungsregulation 470
9.6.1 Atmung und Atmungskontrolle 471
9.6.2 Atmung unter bestimmten Bedingungen 474
9.7 Ausblick 477

Kasuistik

„Wie sieht's aus?", fragt Markus, als er seinen Dienst in der Inneren antritt. Sein Kollege berichtet ihm von einer Patientin, die er wegen einer Gallenkolik aufgenommen hat. „Sonst ist alles ruhig", meint er. Doch keine 2 Stunden später geht das erste Mal der Pieper. „24-jähriger Patient mit akuter Atemnot", heißt es nur. Der Patient, den Markus wenig später in der Notaufnahme sieht, bekommt offensichtlich zu wenig Luft. Er sitzt auf der Trage, auf den ihn die Rettungssanitäter bringen, und stützt die Arme in die Seite, benutzt also seine Atemhilfsmuskulatur. Es ist ganz offensichtlich, dass er beim Ausatmen richtige Arbeit leisten muss. Markus fallen auch sofort die blauen Lippen auf, und das pfeifende und giemende Atemgeräusch ist ohne Stethoskop zu hören. Der Patient berichtet ihm, dass er seit einigen Jahren episodisch an Husten, Auswurf und Atemnot leide und jetzt seit 3 Tagen Fieber, Husten und Schnupfen habe. Darunter sei ihm das Atmen immer schwerer gefallen, jetzt gehe es gar nicht mehr.

Der Rest ist Routine für Markus: Die Blutgasanalyse ergibt folgende Werte: P_{ao_2} = 57 mmHg, P_{aco_2} = 34 mmHg, pH = 7,47. Markus nimmt den Patienten stationär auf und verordnet ihm O_2-angereicherte Einatemluft (F_{io_2} = 0,3) sowie eine inhalative Therapie (Glucocorticoid und β_2-Mimetikum). Eine Stunde später, als Markus seinen Patienten auf dessen Zimmer besucht, erhält er auch die Laborkontrolle: Der P_{ao_2} beträgt bereits 85 mmHg, und die Symptomatik hat sich deutlich gebessert. Zur endgültigen Diagnose fehlt Markus noch die Antwort auf eine Frage: „Sind Sie allergisch gegen Gräserpollen?", „Nein", antwortet ihm der Patient, „aber gegen Hausstaub."

134 Text: Messbedingungen bei der Angabe von Atemgasvolumina

Zur Orientierung

Zur Aufrechterhaltung der Lebensprozesse in den Zellen des Organismus wird fortlaufend Energie benötigt. Sie wird vornehmlich durch Oxidationsprozesse gewonnen. Der dazu erforderliche Sauerstoff (O_2) gelangt aus der Umgebungsluft durch Ventilation in einem schnellen, konvektiven Transport in die Lungenalveolen, von wo er durch Diffusion in das Kapillarblut aufgenommen wird. Mit dem Blutstrom (= konvektiv) wird der Sauerstoff zu den einzelnen Körperorganen transportiert. Dort gelangt er aus dem Kapillarblut erneut über Diffusion bis in die Zellen. In den Mitochondrien der Zellen wird der Sauerstoff in der Atmungskette zu Wasser umgesetzt. Die Oxidationsprodukte aus der Atmungskette werden im Zitratzyklus umgesetzt, wobei Kohlendioxid (CO_2) als eines der Endprodukte entsteht. CO_2 wird in analogen Schritten zur Lunge transportiert und an die Umgebungsluft abgegeben.

Wie viel Sauerstoff der Organismus verbraucht, wird durch den jeweiligen Energiebedarf bestimmt und ist daher variabel. Ein basaler Energieumsatz ist erforderlich, um die Zellstrukturen zu erhalten, mithilfe der Ionenpumpen die chemischen und elektrischen Verhältnisse konstant zu halten und das Zellvolumen zu kontrollieren. Bei zusätzlicher Leistung durch Muskelarbeit oder zur Wärmeregulation kann der Energieumsatz und damit der O_2-Bedarf um ein Vielfaches steigen.

In der Atmungsphysiologie und der klinischen Atmungsfunktionsdiagnostik hat sich eine eigene Formelsprache herausgebildet. Dabei bedeuten:

V = Volumen
P = Druck
F = fraktionelle Konzentration

Angehängte Indizes geben die Art des Gases an, z. B.:

O_2 = Sauerstoff
CO_2 = Kohlendioxid
N_2 = Stickstoff

Folgende Indizes bezeichnen den Ort der Messung:

A = Alveolarraum
I = Inspirationsluft
E = Exspirationsluft
D = Totraum (Deadspace)
a = arterielles Blut
v = venöses Blut
$\bar{v}$ = venöses Mischblut

Werden Volumina pro Zeit [ml/min] angegeben, dann erhält das entsprechende Symbol einen Punkt:

$\dot{V}_D$ = Totraumventilation
$\dot{Q}$ = Blutperfusion

9.1 Atemgase

Zur Orientierung

Nur rund ein Fünftel der Inspirationsluft besteht aus Sauerstoff. Da der absolute Gehalt eines Gases in einem Gasgemisch vom Gesamtdruck abhängt, ist der O_2-Partialdruck ein quantitatives Maß für den verfügbaren Sauerstoff.

Gase in Luft

Fraktionelle Konzentration In der Inspirationsluft (I) beträgt der Anteil von O_2 etwa 21%. Der Rest besteht vorwiegend aus N_2 sowie kleinen Mengen Argon und anderen Edelgasen. Die CO_2-Konzentration der Inspirationsluft ist annähernd null. Üblicherweise wird in der Atmungsphysiologie die Konzentration nicht in %, sondern als Teil von 1 ausgedrückt. Die so erhaltenen fraktionellen Konzentration (F) der Atemgase sind in ➤ Tab. 9.1 dargestellt. Die fraktionelle O_2-Konzentration der Inspirationsluft lässt sich folgendermaßen beschreiben: $F_{IO_2} = 0{,}21$.

Partialdruck Anstelle der fraktionellen Konzentration wird in der Atmungsphysiologie häufig der sog. Partialdruck eines Gases (P_{Gas}) angegeben. Der Grund dafür liegt hauptsächlich darin, dass für die Diffusion eines Gases (s. u.) zwischen 2 Kompartmenten nicht die Konzentrationsdifferenz ausschlaggebend ist, sondern die Partialdruckdifferenz. Es gleichen sich also Partialdruckunterschiede aus, nicht jedoch Konzentrationsunterschiede. Dabei ist der Partialdruck eines Gases derjenige Druck, der beobachtet werden kann, wenn eine einzelne Teilchenart eines Gasgemisches das zur Verfügung stehende Volumen alleine einnehmen würde. Nach dem Dalton-Gesetz ist der Gesamtdruck, den ein Gasgemisch erzeugt, gleich der Summe der Partialdrücke seiner Teilchenkomponenten. Mithilfe dieses Gesetzes lässt sich der Zusammenhang zwischen der fraktionellen Konzentration und dem Partialdruck als eine einfache lineare Beziehung herleiten:

$$(1)\ P_{Gas} = P_B \times F_{Gas}$$

MERKE

In einem Gasgemisch übt jedes einzelne Gas jenen Teil des Barometerdrucks (P_B) aus, welcher seiner fraktionellen Konzentration entspricht.

Da F jeweils für trockene Gase angegeben wird, die Inspirationsluft aber in den Atemwegen mit Wasserdampf gesättigt wird, ist in der Lunge der P_B um den Wasserdampfdruck zu vermindern:

$$(2)\ P_{Gas} = (P_B - P_{H_2O}) \times F_{Gas}$$

Da der Wasserdampfdruck nicht von P_B, sondern von der Temperatur abhängt, ist ein höhenunabhängiger $P_{H_2O,37°C}$ von 47 mmHg (6,26 kPa) physiologisch relevant. Für die wasserdampfgesättigte Inspirationsluft gilt also:

$$(3)\ P_{IO_2} = (760 - 47) \times 0{,}21 = 150\ \text{mmHg}\ (19{,}96\ \text{kPa})$$

Mit Ausnahme des Wasserdampfs (kein ideales Gas) gilt für alle anderen Atemgase annähernd die ideale Gasgleichung:

$$(4)\ V \times P = n \times R \times T$$

Dabei ist R die allgemeine Gaskonstante (8,31 $J \times K^{-1} \times mol^{-1}$), n die Gasmenge in Mol. Aus der Gasgleichung lässt sich ableiten, dass bei konstanter Temperatur (T) das Produkt aus Druck

Tab. 9.1 Fraktionelle Konzentration (F) und Partialdrücke (P) der Atemgase in Inspirationsluft (I) und Alveolarluft (A).

Gas	Inspirationsluft		Alveoläres Gasgemisch		
	F_I	trocken P_I [mmHg]	feucht P_I [mmHg]	F_A	P_A [mmHg]
N_2 + Edelgase	0,79	600	563	0,75	573
O_2	0,21	160	150	0,13	100
CO_2	0,0004	0,3	0,3	0,05	40
H_2O	0	0	47	0,06	47
Gesamt	1,0	760	760	1,0	760

(P) und Volumen (V) konstant ist. Die Abhängigkeit des Volumens von P und T erfordert eine Definition der Messbedingungen bei der Angabe von Atemgasvolumina. Gebräuchlich sind die STPD-, BTPS- und ATPS-Bedingungen.

134 Text: Messbedingungen bei der Angabe von Atemgasvolumina

Gase in Flüssigkeit

Im arteriellen Blut ist die gesamte Konzentration von O_2 annähernd identisch mit jener der Inspirationsluft, also ca. 210 ml O_2/l. Zellen, die von arteriellem Blut umspült werden, befinden sich also in einer der Luft ähnlichen „O_2-Atmosphäre".

Anders als in Luft sind die Atemgase im Blut jedoch nicht homogen und gleichmäßig verteilt, sondern befinden sich in verschiedenen Zustandsformen:

Physikalisch gelöster Gasanteil Jener Gasanteil, der sozusagen im molekularen Verband der Flüssigkeit „eingebettet" ist, wird als physikalisch gelöst bezeichnet. Blutplasma verhält sich diesbezüglich ähnlich wie Wasser. Nach dem Henry-Gesetz ist die Konzentration des physikalisch gelösten Gases proportional zu dessen Partialdruck:

$$(5)\ C_{Gas} = \alpha_{Gas} \times P_{Gas}$$

Dabei ist α_{Gas} der sog. **Löslichkeitskoeffizient.** Er ist temperaturabhängig und gilt jeweils für ein bestimmtes Gas in einer bestimmten Flüssigkeit. Im Plasma ist α für O_2 mehr als 20-mal so niedrig wie für CO_2 (α_{O_2} 37 °C = 0,211 ml × l^{-1} × kPa^{-1} bzw. 0,00943 mmol × l^{-1} × kPa^{-1}, α_{CO_2} = 5,06 ml × l^{-1} × kPa^{-1} bzw. 0,226 mmol × l^{-1} × kPa^{-1}). Bei einem physiologischen arteriellen P_{O_2} von ca. 90 mmHg (12 kPa) ist also die Konzentration des physikalisch gelösten O_2 nur etwa 2,53 ml × l^{-1}, etwa ein Hundertstel der Gesamtkonzentration. Auch für CO_2 gilt, wenn auch in geringerem Ausmaß, dass der physikalisch gelöste Anteil gegenüber der Gesamtkonzentration relativ klein ist.

Chemisch gebundener Gasanteil Jener Gasanteil, der nicht physikalisch gelöst ist, wird als chemisch gebunden bezeichnet. Dieser Begriff umfasst eine Reihe sehr unterschiedlicher chemischer Wechselwirkungen, wie z. B. die Bindung von Gasen an Proteine, aber auch die chemische Reaktion von Gasen mit Molekülen der Flüssigkeit. Physiologisch am bedeutendsten sind die Bindung von O_2 und CO_2 an Hämoglobin sowie die chemische Reaktion von CO_2 in Wasser zu HCO_3^- und H^+.

MERKE

O_2 und CO_2 befinden sich also im Blut vorwiegend in chemisch gebundener Form (➤ Kap. 9.5). N_2 hingegen ist vorwiegend physikalisch gelöst.

Diffusion der Atemgase

Diffusionsstrom Atemgase diffundieren aus den Alveolen in die Lungenkapillaren und umgekehrt. Wie bereits erwähnt, ist die treibende Kraft die Partialdruckdifferenz des jeweiligen Gases (ΔP_{Gas}). Für O_2 wird der Partialdruck von der Inspirationsluft bis zu den Mitochondrien immer kleiner, für CO_2 besteht ein Gefälle in die umgekehrte Richtung (➤ Abb. 9.1). Die pro Zeit diffundierende Gasmenge (Diffusionsstrom J_{Gas}) verhält sich direkt proportional zur Partialdruckdifferenz des diffusiblen Gases (ΔP_{Gas}) und wird durch das erste Fick'sche Diffusionsgesetz beschrieben:

$$(6)\ J_{Gas} = \frac{K \times F}{d \times \Delta P_{Gas}}$$

K wird als **Krogh-Diffusionskoeffizient** bezeichnet und ist eine Materialkonstante, die vom Diffusionsmedium, von der Temperatur und Art und Größe des diffundierenden Gasmoleküls abhängt. F ist die Fläche und d die Dicke der Diffusionsschicht.

Diffusionskapazität, Partialdruckausgleich Formt man das Fick'sche Diffusionsgesetz um, indem beide Seiten der Gleichung durch ΔP_{Gas} dividiert werden, und fasst man K, F und d zu einer lungenspezifischen Konstante für ein bestimmtes Gas zusammen, ergibt sich die Diffusionskapazität D_L:

$$(7)\ J_{Gas} / \Delta P_{Gas} = K \times F / d = D_L$$

Die Diffusionskapazität ist definiert als das Gasvolumen bzw. die Gasteilchenzahl, die pro Minute bei einer Partialdruckdifferenz von 1 mmHg diffundiert.

Schon relativ rasch im Laufe der Blutpassage nimmt ΔP_{O2} und somit der O_2-Diffusionsstrom J_{O_2} entlang einer Lungenalveole ab, bis er null ist (➤ Abb. 9.2a). Das bedeutet, dass sich die Partialdrücke von O_2 (und auch CO_2) im Kapillarblut den alveolären Werten normalerweise vollständig angleichen. Voraussetzung dafür ist einerseits die große Oberfläche der etwa 300 Millionen Alveolen von über 70 m^2 und andererseits die minimale Distanz von wenigen Mikrometern zwischen Alveole

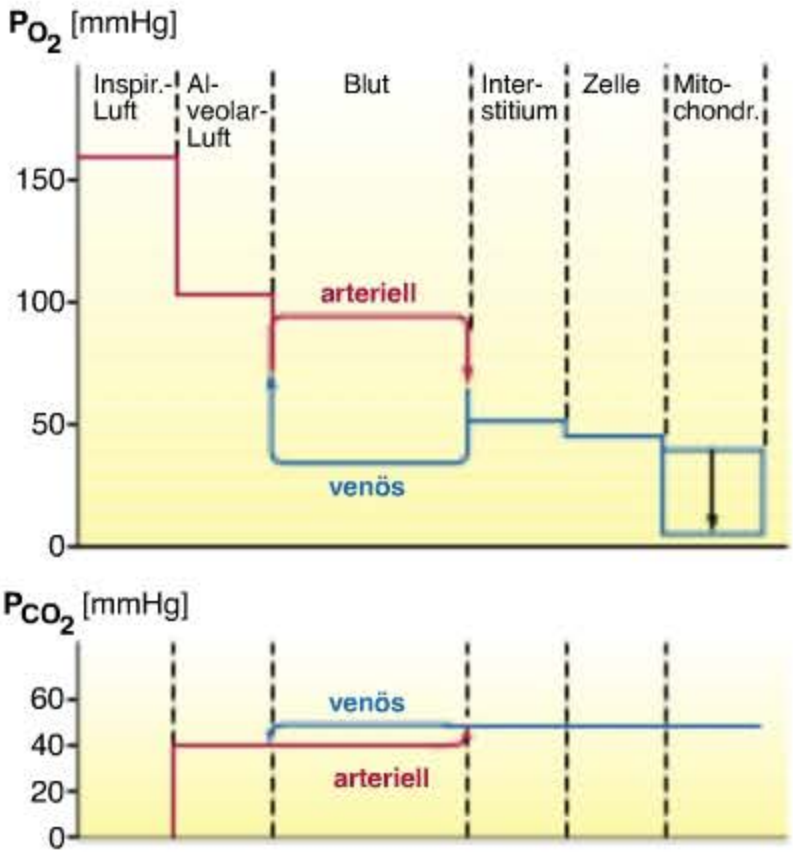
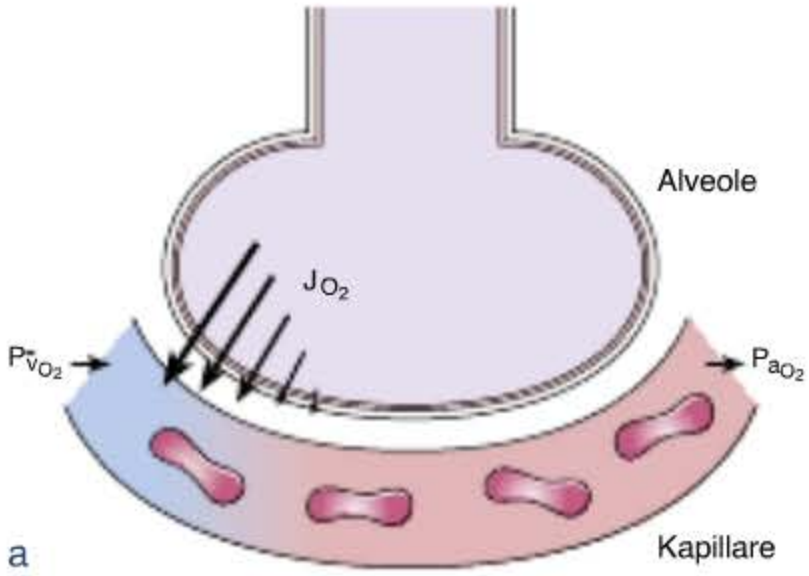


Abb. 9.1 Partialdruckgefälle der Atemgase zwischen Außenluft und Gewebe.



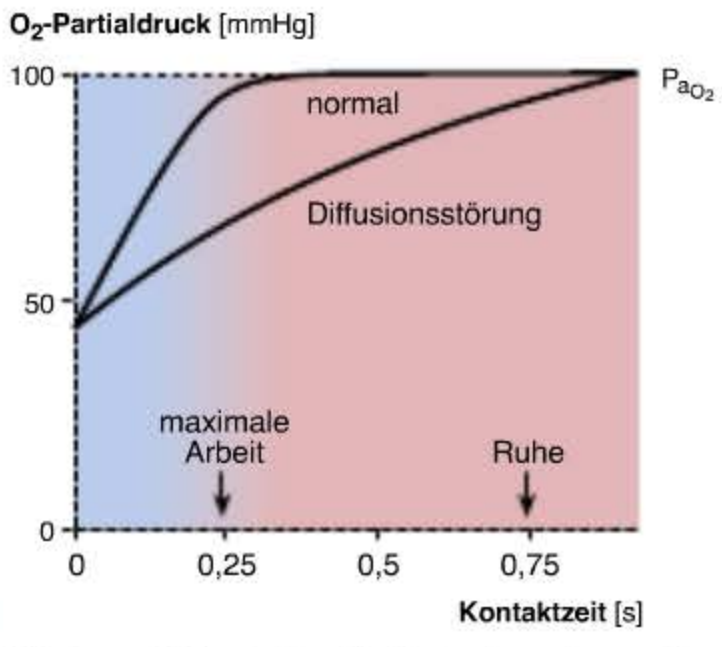


Abb. 9.2 Sauerstoffaufnahme in die Erythrozyten und Sauerstoffpartialdruck.
a Während der Passage durch die Lungenkapillaren wird der Sauerstoff innerhalb der ersten 250 ms in die Erythrozyten aufgenommen. Das gemischtvenöse Blut (blau) wird in dieser Zeit durch O_2-Aufnahme in „arterielles" Blut (rot) umgewandelt.
b Daher steigt der Sauerstoffpartialdruck innerhalb der ersten 250 ms auf 100% an. Bei einer Diffusionsstörung ist der Anstieg entsprechend verlangsamt.

und Kapillare (über das Alveolarepithel, das Interstitium und das Kapillarendothel). Wegen dieser günstigen anatomischen Bedingungen sind die Sauerstoffpartialdrücke bereits innerhalb von etwa 0,25 s vollständig zwischen Luft und Blut ausgeglichen, während ein Erythrozyt insgesamt die dreifache Zeit benötigt, bis er die Alveole in seiner Kapillare hinter sich gelassen hat. Die „Reservezeit" von ca. 0,5 s (0,75 s – 0,25 s) sorgt dafür, dass auch bei maximaler körperlicher Belastung ein ausreichend langer Kontakt zwischen Alveolarluft und Blut besteht (ca. 0,25 s), sodass auch unter diesen Bedingungen das Kapillarblut vollständig mit O_2 beladen wird (➤ Abb. 9.2b).

MERKE
Aufgrund des physikalisch gelösten O_2-Anteils steigt der O_2-Partialdruck entlang der Perfusionsstrecke in den alveolären Kapillaren an. Daher ist die gesamte aufgenommene O_2-Menge ($\dot{V}_{O_2}$) beim Gesunden nicht durch die O_2-Diffusion limitiert, sondern ausschließlich durch die Lungendurchblutung. Man spricht deshalb auch von einem perfusionslimitierten Gastransfer.

Klinik Diffusionsstörung

Diffusionskapazität Bei einer Diffusionsstörung, z. B. bei einer Verdickung der Alveolarmembran (Lungenfibrose), ist die Diffusionskapazität D_L herabgesetzt. Der Sauerstofftransfer ist in diesem Fall „diffusionslimitiert". Dennoch ist in Ruhe immer noch ein kompletter Gasaustausch möglich, weil Kapillarblut und Alveolarluft lange genug Kontakt haben (➤ Abb. 9.2b). Schon eine geringe körperliche Belastung führt jedoch dazu, dass infolge der zu kurzen Kontaktzeit der P_{O_2} des Blutes unter dem der Alveolarluft bleibt.

Diagnostik Will man bestimmen, ob die Diffusionskapazität D_L der Lunge eingeschränkt ist, ist die O_2-Aufnahme ($\dot{V}_{O_2}$) dafür nicht geeignet. Man bedient sich deshalb eines rein diffusionslimitierten Gases. Dazu eignet sich CO, da es eine derart hohe Affinität zu Hämoglobin besitzt, dass es praktisch irreversibel gebunden wird (sehr starke chemische Bindung, ➤ Kap. 9.5, ➤ Abb. 9.27) und der physikalisch gelöste Anteil gering bleibt. Die Verdrängung des O_2 vom Hämoglobin ist auch die Ursache der CO-Vergiftung. Durch diese starke chemische Bindung steigt der CO-Partialdruck im Kapillarblut nicht wesentlich an. Es existiert also ein permanenter ΔP_{CO} und somit J_{CO} entlang der Alveolarkapillare von der Alveolarluft ins Blut, die CO-Aufnahme ($\dot{V}_{CO}$) ist weitgehend von der CO-Diffusionskapazität (D_{LCO}) abhängig. Da $\dot{V}_{CO}$ dem gesamten CO-Diffusionsstrom über alle Lungenalveolen (J_{CO}) entspricht, gilt in Analogie zu den Gleichungen (6) und (7):

$$(8)\ D_{LCO} = \dot{V}_{CO}/\Delta P_{CO}$$

Für die diagnostische Bestimmung von D_{LCO} kommt die sog. „single-breath"-Methode am häufigsten zur Anwendung. Hierbei atmet der Patient ein Atemgas mit einer definierten CO-Konzentration (z. B. 0,3%) ein und hält für kurze Zeit (z. B. 10 s) die Atmung an. Die Menge des diffundierten CO kann aus der Differenz der alveolären CO-Konzentrationen am Anfang und Ende der Messung ermittelt werden.

9.2 Atemmechanik

Zur Orientierung

Für die Leistungsfähigkeit des Atemapparats sind neben der Kraft der Atemmuskulatur und den elastischen Eigenschaften von Lunge und Thorax vor allem auch die Strömungswiderstände in den Atemwegen von Bedeutung.

Atembewegungen

Atemruhelage, intrapleuraler Druck Wenn die Atemmuskulatur völlig entspannt ist, befinden sich Lunge und Thorax in der sog. Atemruhelage. In diesem Zustand halten sich 2 entgegengesetzte Kräfte die Waage:

- zum einen die elastischen Kräfte der Lunge (s. u.), welche den Thorax nach innen ziehen,

- zum anderen jene der Thoraxwand, die diesem Zug entgegenwirken.

Die Zugkräfte der Lunge führen dazu, dass im Pleuraspalt, dem flüssigkeitsgefüllten Raum zwischen Pleura pulmonalis und Pleura parietalis, ein gegenüber dem Atmosphärendruck geringfügiger Unterdruck entsteht (intrapleuraler Druck). Diese Kräfte ziehen auch an den die Lunge umgebenden intrathorakalen Geweben, sodass im gesamten intrathorakalen Raum ein Unterdruck entsteht (intrathorakaler Druck). So ist z. B. der Ösophagusdruck ein leicht zu messender Parameter für diesen intrapleuralen bzw. intrathorakalen Druck. Der Pleuraspalt hat reine Gleitfunktion, sonst sind Lunge und Thorax funktionell fest miteinander verbunden.

MERKE

Der intrapleurale Druck ist in Abwesenheit von Atembewegungen ein Maß für die Retraktionskräfte der Lunge.

Statische Kräfte Die Atemruhelage ist gleichzeitig der Ausgangspunkt für einen normalen Atemzyklus (➤ Abb. 9.3), bei dem zuerst aktiv, d. h. unter Verwendung von Muskelkraft (Kontraktion der Inspirationsmuskulatur, vorwiegend Zwerchfell und Mm. intercostales externi), Lunge und Thorax gedehnt werden (Inspiration). Anschließend bewegen sich Lunge und Thorax wieder passiv ihrem Kräftegleichgewicht entgegen (Exspiration). Die Dehnung der Lunge während der Inspiration verstärkt deren elastischen Zug und somit den negativen intrathorakalen Druck (➤ Abb. 9.4).

MERKE

Während der Normalatmung ist die Inspiration ein aktiver Vorgang. Die Exspiration erfolgt passiv.

Dynamische Kräfte Neben diesen statischen Kräften wirken bei der Atmung auch noch dynamische Kräfte, die vorwiegend durch die Strömungswiderstände der Luft (s. u.) in den Atemwegen entstehen und somit von der Geschwindigkeit der Atmung beeinflusst werden. Infolge dieser Strömungswiderstände kann die Luft bei normaler Einatmung nicht schnell genug in die Alveolen strömen, und es entsteht intrapulmonal (d. h. zwischen Alveolarraum und der Außenluft) ein geringer Unterdruck von ca. –1 cmH_2O (➤ Abb. 9.4a). Während der Exspiration erreicht der intrapulmonale Druck positive Werte. Bei sehr langsamer Atmung bleibt der intrapulmonale Druck während des Atemzyklus annähernd null (➤ Abb. 9.4a). Ist die Atmung forciert oder sind die Atemwege verengt (s. u.), müssen die inspiratorischen oder exspiratorischen Muskeln starke Kräfte ausüben, um die Strömungswiderstände zu überwinden. Diese Kräfte können die passiven Retraktionskräfte der Lunge bei weitem übertreffen, sodass der intrathorakale Druck während der Exspiration hoch positiv werden kann.

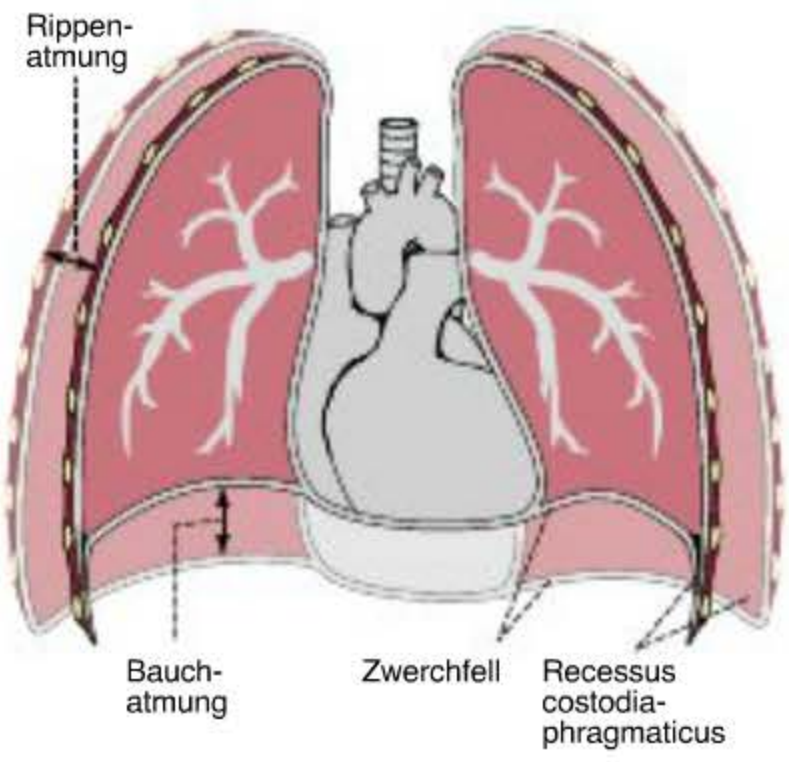


Abb. 9.3 Atemexkursionen. Thorax, Zwerchfell und Lungen nach starker Exspiration (dunkel) und starker Inspiration (hell).

135 Fall: Atmung-Spirometrie

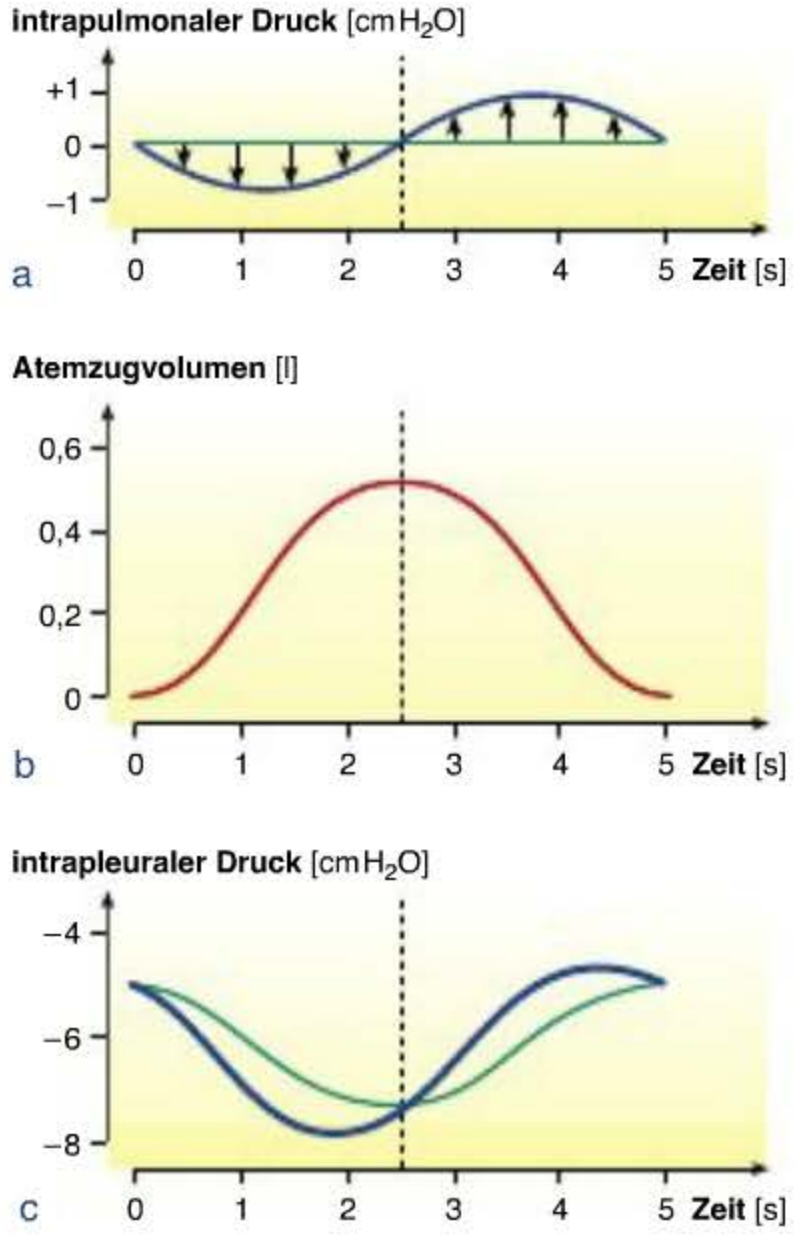


Abb. 9.4 Drücke und Volumen bei Inspiration (links) und Exspiration (rechts).
a Verlauf des intrapulmonalen Drucks während eines Atemzugs. Der intrapulmonale Druck ist schwer direkt messbar; er lässt sich näherungsweise über den intrapleuralen Druck messen und entspricht jeweils der intrapleuralen Druckdifferenz bei sehr langsamer Atmung (grüne Kurve) und normaler Atmung (blaue Kurve).
b Größe des bewegten Gasvolumens während eines Atemzugs.
c Verlauf des intrapleuralen Drucks während eines Atemzugs.

Ruhedehnungskurve des Atemapparats

Die Ruhedehnungskurve des Atemapparats kann mithilfe eines Spirometers und Manometers bestimmt werden (➤ Abb. 9.5). Dazu atmet ein Proband ein bestimmtes Volumen aus dem Spirometer ein, das mit dessen Hilfe gemessen werden kann. Anschließend wird die Verbindung zum Spirometer geschlossen und der Proband entspannt seine Atemmuskulatur. Nun kann der intrapulmonale Druck (P_{pulm}) bei geöffneter Glottis mithilfe des Manometers gemessen werden. Der so gemessene Druck wird auch als statischer Retraktionsdruck bezeichnet. Die Messung lässt sich nach Inspiration und Exspiration anderer Volumina wiederholen.

Werden die Inspirationsvolumina gegen die intrapulmonalen Drücke aufgetragen, erhält man die Ruhedehnungskurve des Atemapparats (➤ Abb. 9.6, $V[P_{pulm}]$ blaue Kurve). Die Steigung der Druck-Volumen-Kurve, $\Delta V/\Delta P$, genannt Compliance, ist ein Maß für die „Leichtigkeit", mit der der Atemapparat gedehnt werden kann. Die Atemruhelage entspricht der Gleichgewichtslage des Atemapparats. In diesem Punkt ist der Druck in den Alveolen bei entspannter Muskulatur genauso groß wie der atmosphärische Druck, und der intrapulmonale Druck beträgt damit 0 cm Wassersäule (cmH_2O). Das Inspirationsvolumen entspricht in der Gleichgewichtslage des Atemapparats der funktionellen Residualkapazität (FRK). In diesem Punkt besitzt die Ruhedehnungskurve ihre größte Steigung bzw. Compliance. Die Kurve hat einen S-förmigen Verlauf und flacht mit zunehmenden exspirierten (bei kleineren) und inspirierten (bei größeren) Volumen ab. Das maximale Lungenvolumen wird als Totalkapazität oder totale Lungenkapazität (TLK) bezeichnet. Das Volumen, das in der Lunge nach maximaler Exspiration verbleibt, wird als Residualvolumen (RV) bezeichnet.

Um die Ruhedehnungskurve des Thorax (➤ Abb. 9.6, $V[P_{pleu}]$ rote Kurve) zu ermitteln, muss das Inspirationsvolumen gegen den intrathorakalen bzw. intrapleuralen Druck aufgetragen werden, der als Ösophagusdruck mithilfe einer Sonde gemessen werden kann. Die Ruhedehnungskurven des Atemapparats und des Thorax streben für negative Drücke gegen das Residualvolumen.

Die Ruhedehnungskurve der Lunge ließe sich nur am isolierten Organ experimentell bestimmen. Rechnerisch hingegen lässt sie sich aus der Ruhedehnungskurve der Lunge (➤ Abb. 9.6, $V[\Delta P]$ grüne Kurve) leicht ermitteln, indem die Differenz aus intrapulmonalem (P_{pulm}) und intrapleuralem (P_{pleu}) Druck bei gleichen Inspirationsvolumina gebildet (Gleichung 9) und gegen die Inspirationsvolumina auftgetragen wird:

$$(9)\ \Delta P = P_{pulm} - P_{pleu}$$

Man erkennt, dass in der Gleichgewichtslage des Atemapparats ($P_{pulm} = 0\ cmH_2O$) im Pleuraspalt ein leichter Unterdruck herrscht, während ΔP um den gleichen Betrag positiv (Überdruck) sein muss.

Klinik Pneumothorax

Wenn Luft entweder von außen (offene Thoraxverletzung) oder von innen (z. B. traumatische Lungenruptur, Tumor) in den Pleuraspalt eintritt, entsteht ein sog. Pneumothorax. In ei-

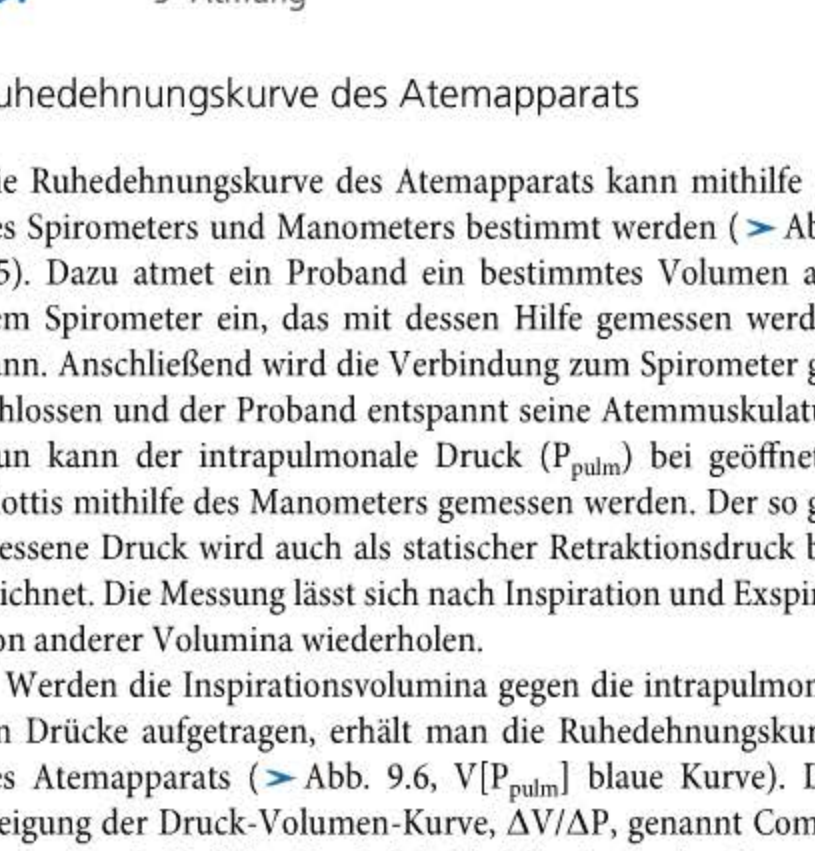


Abb. 9.5 Messung von Lungenvolumina und intrapulmonalem Druck (P_{pulm}) mit Spirometer und Manometer. Von der Atemruhelage aus werden – bei zugedrückter Nase – bestimmte abgemessene Volumina aus einem Spirometer in die Lunge eingeatmet. Die Verbindung zum Spirometer wird geschlossen (wie in der Abbildung symbolisiert) und die Atemmuskulatur entspannt. Der gegenüber der Atmosphäre gemessene Druckunterschied ist der statische Retraktionsdruck.

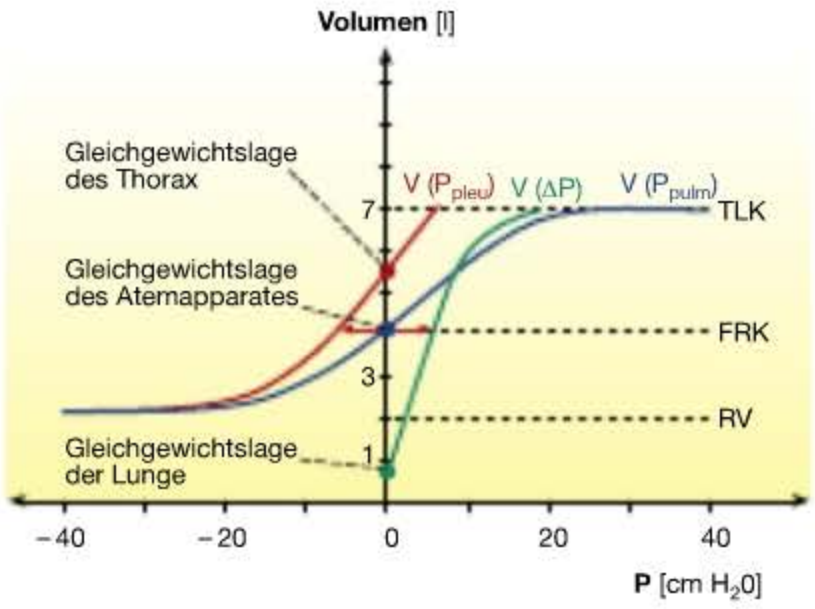


Abb. 9.6 Ruhedehnungskurve des Atemapparats. Die Ruhedehnungskurve des Atemapparats entspricht der Abhängigkeit des statischen Retraktionsdrucks vom Inspirationsvolumen ($V[P_{pulm}]$, blaue Kurve). Die Ruhedehnungskurve des Thorax gibt die Abhängigkeit des Intrapleuraldrucks vom Inspirationsvolumen wieder ($V[P_{pleu}]$, rote Kurve). Subtrahiert man P_{pleu} von P_{pulm} bei jeweils gleichen Volumina, so lässt sich die Ruhedehnungskurve der Lunge als $V(\Delta P)$ berechnen. Das maximale Lungenvolumen wird als Totalkapazität oder totale Lungenkapazität (TLK) bezeichnet. In der Gleichgewichtslage des Atemapparats entspricht das Füllungsvolumen der Lunge der funktionellen Residualkapazität (FRK). Als Residualvolumen (RV) wird das Volumen bezeichnet, das nach maximaler Exspiration in der Lunge verbleibt.

nem solchen Fall sind Lunge und Thorax nicht mehr durch Adhäsion miteinander verbunden. Es kommt zu einer Erweiterung des Thorax in seine Ruhelage, die dem Inspirationsvolumen entspricht, bei dem der intrapleurale Druck 0 cmH_2O beträgt. Gleichzeitig zieht sich die Lunge aufgrund ihrer elastischen Retraktionskräfte zusammen. Das minimale Volumen, auf das sich die Lunge zusammenzieht, ist erreicht, wenn ΔP 0 cmH_2O annimmt. Dieser Punkt im Druck-Volumen-Diagramm entspricht der Gleichgewichtslage der Lunge.

Statischer Retraktionsdruck

In der Praxis ist der statische Retraktionsdruck („static recoil pressure") ein einfach bestimmbares Maß, mit dem Information über Compliance von sowohl Lunge als auch Thorax gewonnen werden kann. Der statische Retraktionsdruck ist der intrapulmonale Druck (P_{pulm}) bei entspannter Atemmuskulatur und kann im Rahmen einer Spirometrie bestimmt werden. ➤ Abb. 9.7 zeigt typische Druck-Volumen-Messpunkte bei normaler oder veränderter Lungenmechanik.

Compliance-Veränderung

Bei Lungenfibrose, einer Vermehrung von Bindegewebe und kollagenen Fasern, ist die Compliance der Lunge herabgesetzt, d. h., Lunge und Thorax sind erschwert dehnbar. Dagegen sind die Retraktionskräfte der Lunge erhöht. Man erkennt deutlich in ➤ Abb. 9.7 (rote Kurve), dass infolge einer herabgesetzten Compliance der Lunge sich die Gleichgewichtslage des Atemapparats zu geringeren Volumina hin verschiebt. Die funktionelle Residualkapazität ist verringert. Umgekehrt ist bei einem Emphysem, also einem Verlust an Lungengewebe, die Compliance der Lunge erhöht, während die Retraktionskräfte der Lunge erniedrigt sind. Eine Inspiration ist unter solchen Bedingungen deutlich erleichtert. Hingegen ist eine Exspiration der eingeatmeten Volumina deutlich erschwert und es kommt zu einer Aufblähung des Atemapparats. Die Gleichgewichtslage des Atemapparats und damit die funktionelle Resiualkapazität (FRK) ist zu größeren Volumina hin verschoben.

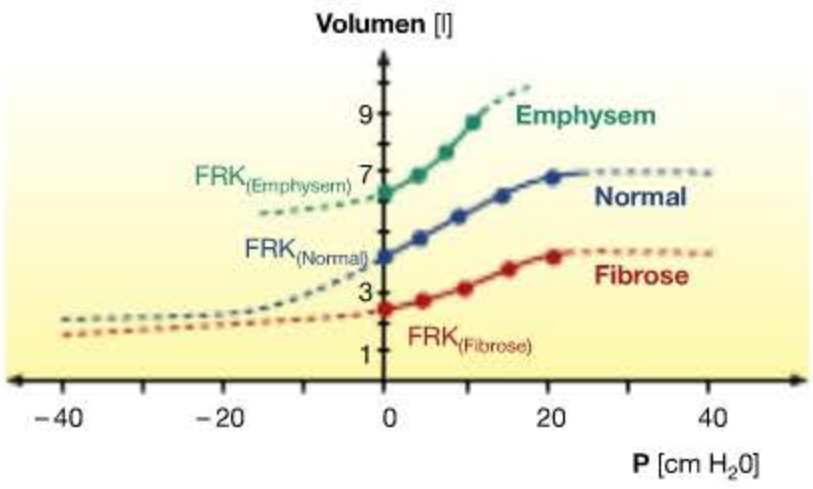


Abb. 9.7 Statischer Retraktionsdruck bei normaler Lunge (blaue Kurve), bei Emphysem (grüne Kurve) und Fibrose (rote Kurve). Die Ruhedehnungskurven des Atemapparats sind als gestrichelte Linien dargestellt. Die durchgezogenen Abschnitte entsprechen in etwa den Abschnitten der Ruhedehnungskurven, die bei Patienten während der Bestimmung des statischen Retraktionsdrucks, dem sog. „recoil pressure test", erfasst werden.

Elastische Kräfte der Lunge

Die elastischen Eigenschaften der Lunge lassen sich experimentell u.a. dadurch bestimmen, dass man im isolierten Organ die Trachea kanüliert, einen bestimmten Füllungsdruck ausübt (= intrapulmonaler Druck) und dann jenes Volumen misst, mit dem die Lunge aufgebläht wird (= Lungenvolumen). Das Ergebnis ist eine Druck-Volumen-Kurve (➤ Abb. 9.8), aus der sich die Compliance (Dehnbarkeit) der Lunge ableiten lässt. Die Compliance und somit auch die elastischen Eigenschaften werden maßgeblich durch 2 Faktoren bestimmt:

- **Elastin- und Kollagenfasern:** Nach einer Inflation (➤ Abb. 9.8, Pfeil nach oben) und Deflation (➤ Abb. 9.8, Pfeil nach unten) nimmt die Lunge wieder ihr ursprüngliches minimales Volumen ein. Sie wird auch bei maximalen physiologischen Dehnungen nicht plastisch deformiert. Diese Eigenschaft verdankt sie u.a. der strumpfähnlichen Verflechtung von Elastin- und Kollagenfasern, die sich in den Wänden der Alveolen und entlang von Bronchien sowie Gefäßen befinden. Ein Abbau dieses Fasergeflechts, z. B. bei einem Emphysem, führt zu verminderten Retraktionskräften der Lunge und damit zu einer erhöhten Compliance. Bei einer Zunahme an Kollagenfasern (erhöhte Retraktionskräfte) vermindert sich dagegen die Compliance (siehe Klinik Emphysem, Klinik Lungenfibrose und ➤ Abb. 9.7).
- **Oberflächenspannung der Alveolen:** Die Oberflächenspannung der Alveolen wird maßgeblich durch Surfactant, sog. oberflächenaktive Substanzen (s. u.), reguliert. Die sich im Verlauf der Inflation und Deflation ändernde Oberflächenspannung (Reorganisation der Surfactant-Moleküle) ist für die Hysterese der Druck-Volumen-Kurve (➤ Abb. 9.8) verantwortlich.

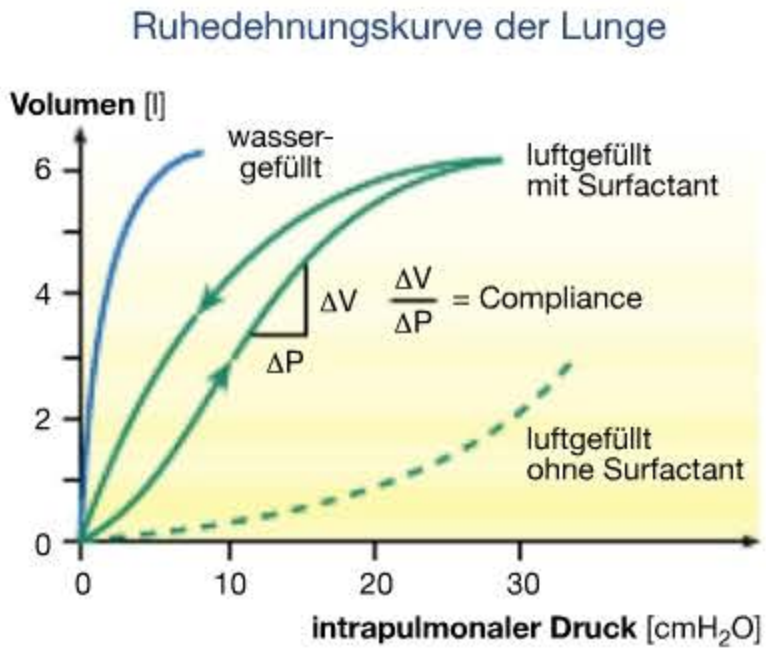


Abb. 9.8 Ruhedehnungskurve der Lunge. Die Hysterese der Druck-Volumen-Kurve kommt dadurch zustande, dass sich Surfactant-Moleküle atemzyklusabhängig reorganisieren und somit ihre funktionellen Eigenschaften verändern.

Klinik Künstliche Beatmung

Bei der künstlichen Beatmung muss durch einen Apparat jener Druck aufgebracht werden, den normalerweise die Atemmuskeln erzeugen, um die Lunge zu dehnen. Für physiologische Atemzugvolumina sind hierfür bei normaler Compliance nur geringe Drücke von < 10 cmH_2O ausreichend. Bei der **Überdruckbeatmung** wird die Lunge des Patienten „aufgeblasen", d. h., es wird über eine luftdichte Verbindung zu Mund (Mund-zu-Mund-Beatmung) oder Trachea (intubierter Patient) so lange Luft in die Atemwege gepresst, bis ein bestimmtes Volumen oder ein bestimmter Druck erreicht ist. Die Ausatmung erfolgt dann, wie beim gesunden Patienten, passiv (d. h. durch die elastischen Kräfte der Lunge). Bei der klinisch nicht mehr angewendeten **Unterdruckbeatmung** („eiserne Lunge") befindet sich der Patient bis zum Hals verschlossen in einer starren Box. Durch Unterdruck in der Box expandieren Thorax und Lunge, und Luft strömt ein (Mund und Nase außerhalb der Box).

Oberflächenspannung

Situation in den Alveolen Die Epithelzellen der Alveolen sind durch einen hauchdünnen Flüssigkeitsfilm von der Luft getrennt. Wie an jeder Grenzfläche zwischen einer Gas- und Flüssigkeitsphase ist auch hier eine molekulare Kraft zwischen den oberflächlichen Flüssigkeitsmolekülen wirksam, die darauf ausgerichtet ist, die Oberfläche möglichst klein zu halten. Diese Kraft wird als Oberflächenspannung bezeichnet. Jede der etwa 300 Millionen Alveolen hat durch die Oberflächenspannung das Bestreben, sich selbst zu verkleinern und die Luft auszupressen. In einem geschlossenen System entstünde dadurch ein Innendruck (P), der nach dem Gesetz von Laplace umgekehrt proportional zum Radius (r) ist. In vereinfachter Form gilt:

$$(10)\quad P \approx T/r$$

T wird allgemein als Wandspannung bezeichnet, denn das Laplace-Gesetz gilt für jedes dehnbare Hohlorgan (s. a. ➤ Kap. 8.1.3, Herzmechanik, hier kann der Anstieg des Blutdrucks während der Austreibungsphase durch eine Verkleinerung des linken Ventrikelradius erklärt werden), nicht nur für den Alveolus. Beim geringen Alveolendurchmesser von nur etwa 200 µm würde an einer reinen Wasser-Luft-Grenzschicht eine so hohe Spannung entstehen, dass die Inspirationsmuskeln nicht die notwendige Kraft erzeugen könnten, um die Lunge zu dehnen. Das Laplace-Gesetz besagt, dass der Innendruck einer sich kontrahierenden Hohlkugel mit einem kleinen Radius größer ist als der Innendruck einer Hohlkugel mit großen Radius (eine gängige Erfahrung beim Aufblasen eines Luftballons). Das bedeutet aber auch, dass Luft aus den Alveolen mit einem kleinen Durchmesser in Alveolen mit einem großen Durchmesser strömt und dadurch kleine Alveolen kollabieren, während große Alveolen überdehnt werden.

Surfactant Die Lungen benötigen deshalb einen Mechanismus, um die Oberflächenspannung zu reduzieren und das „Verkleben" von Alveolen und terminalen Atemwegen zu verhindern. Zu diesem Zweck wird eine Substanz, bestehend aus verschiedenen oberflächenaktiven Molekülen, genannt Surfactant, von Typ-II-Alveolarzellen synthetisiert und in den Alveolus freigesetzt. Surfactant besteht aus Lipiden (v. a. Phospholipide, Lecithinderivate) und Proteinen, wird in der Typ-II-Zelle in Vesikeln („lamellar bodies") gespeichert und durch Exozytose sezerniert (➤ Abb. 9.9).

MERKE

Surfactant wird von Typ-II-Alveolarzellen synthetisiert und besteht hauptsächlich aus Lipiden und spezifischen Surfactant-Proteinen. Es verringert die Oberflächenspannung und damit das Verkleben von Alveolen.

Da der Surfactant-Film an der Luft-Flüssigkeits-Grenzschicht durch Diffusion in die Atemwege und andere Prozesse verbraucht wird, muss er regelmäßig nachgeliefert werden. Ein Stimulus für die Surfactant-Freisetzung ist ein tiefer Atemzug. Darin liegt vermutlich die physiologische Bedeutung vom „Gähnen und Seufzen".

Klinik Atemnotsyndrom

Eine Dysfunktion oder ein Mangel an Surfactant führt zum sog. Atemnotsyndrom oder RDS („respiratory distress syndrome"). Beispiel hierfür ist das Neugeborenen-Atemnotsyndrom, bei dem die Typ-II-Zellen zu wenig Surfactant synthetisieren, weil die Lunge noch unreif ist. Das Resultat ist eine „steife Lunge", die infolge ungleicher alveolärer Entfaltungsdrücke auch durch Überdruckbeatmung nicht adäquat behandelt werden kann. Nur

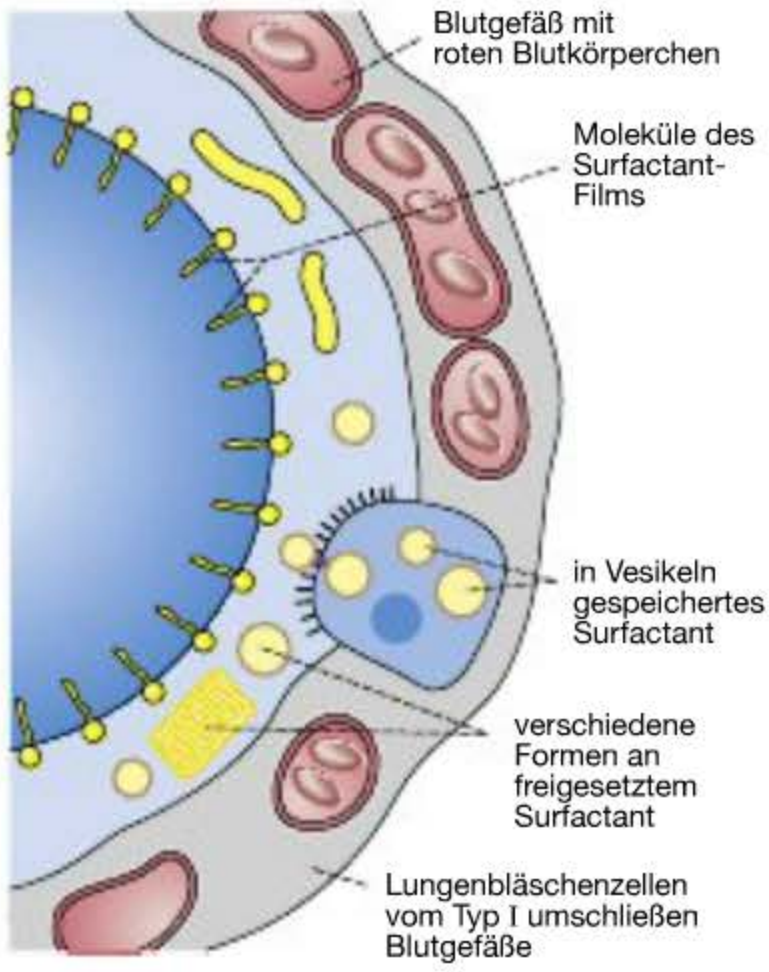


Abb. 9.9 Wand eines Lungenalveolus im Querschnitt.

durch Applikation von Surfactant (vom Rind oder Schwein) in die Atemwege kann diesen Babys geholfen werden.

9.3 Lungenvolumina

Zur Orientierung

Das Atemzugvolumen kann unter Ausnutzung von Reservevolumina bei Bedarf erheblich vergrößert werden. Dabei ist wichtig, welcher Anteil des Atemzugvolumens über die Atemwege tatsächlich in den Alveolarraum gelangt und für den Gasaustausch zur Verfügung steht.

Respirationsvolumina

In der Terminologie der Lungenfunktionsdiagnostik werden einzelne messbare Größen als Volumina, zusammengesetzte Werte als Kapazitäten bezeichnet:

- Das **Atemzugvolumen** (V_T) liegt normalerweise bei etwa 0,5 l.
- Das **inspiratorische Reservevolumen** (IRV) kann zusätzlich bei maximaler Inspiration eingeatmet werden.
- Das **exspiratorische Reservevolumen** (ERV) kann bei maximaler Exspiration zusätzlich ausgeatmet werden.
- Als **Vitalkapazität** (V_K) bezeichnet man die Summe der genannten 3 Volumina; sie ist also das nach einer maximalen Exspiration maximal einatembare Volumen.
- Das **Residualvolumen** (RV) ist das nach einer maximalen Exspiration noch in der Lunge verbleibende Restvolumen.
- Die **Totalkapazität** ist das maximale Lungenvolumen, also die Summe aus Vitalkapazität und Residualvolumen.

Aus Gründen der leichteren Messbarkeit wird gern die Atemruhelage (s. o.) als Ausgangswert gewählt:

- Man erhält die Inspirationskapazität (V_T + IRV).
- Die funktionelle Residualkapazität (FRK = ERV + RV) umfasst das Lungenvolumen nach einer normalen Exspiration (= Atemruhelage, s. o.).

Atemvolumina werden am einfachsten mit dem Spirometer gemessen (➤ Abb. 9.5). In der klinischen Praxis haben sich jedoch die weitaus handlicheren Pneumotachygraphen durchgesetzt, bei denen die Volumina aus gemessenen Luftflüssen (s. a. ➤ Abb. 9.16) errechnet werden. Die Angabe von Normalwerten für die einzelnen Volumina wie in ➤ Abb. 9.10 ist nur näherungsweise möglich. Die Volumina sind abhängig von Körpergröße, Trainingszustand, Geschlecht und Alter (➤ Abb. 9.11).

Residualvolumen

Die Messung des Residualvolumens (RV) ist möglich mit:

- der Indikatorverdünnungsmethode,
- der Ganzkörper-Plethysmographie.

136 Fall: Atemmechanik und Lungenvolumina: Pneumotachographie

Indikatorverdünnungsmethode Die Indikatorverdünnungsmethode beruht auf dem Prinzip, dass das Produkt aus Konzentration und Volumen konstant ist. Als Indikatorgas ist jedes nicht toxische, inerte Gas geeignet, dass nicht oder nur langsam über die Alveolarmembran ins Blut diffundiert, was z. B. für Helium der Fall ist. Verbindet man also einen Behälter (z. B. Spirometer), der Helium enthält, mit dem Respirationstrakt (dichter Verschluss zwischen Behälter und Mund), so gilt nach homogener Verteilung von Helium im gesamten Raum (Behälter und Lunge) während der Atemruhelage:

$$(11)\ V_B \times C_{vorher} = (FRK + V_B) \times C_{nachher}$$

wobei V_B das Behältervolumen ist, C_{vorher} die Heliumkonzentration im Behälter vor der Verbindung mit dem Patienten, und

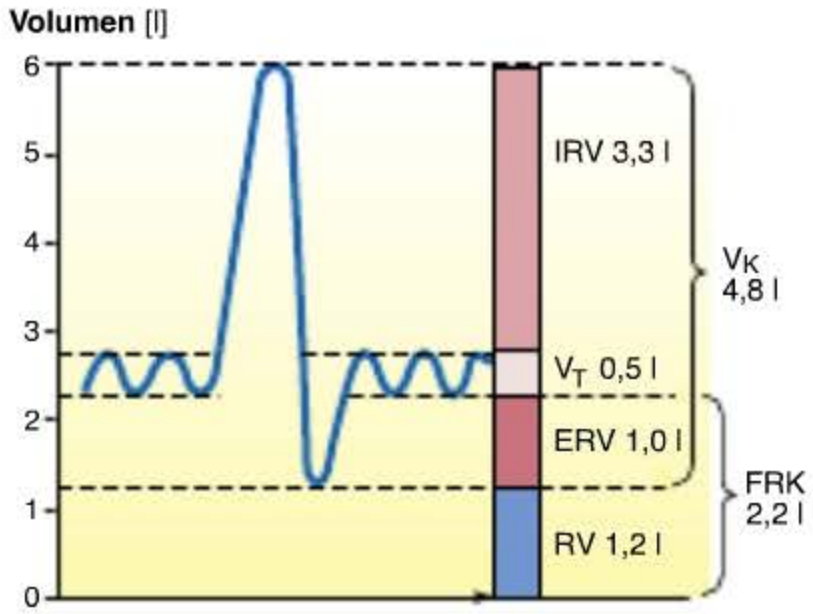


Abb. 9.10 Lungenvolumina. Die geatmeten Volumina sind durch eine Spirometerkurve angezeigt. VT = Atemzugvolumen, IRV = inspiratorisches Reservevolumen, ERV = exspiratorisches Reservevolumen, VK = Vitalkapazität, RV = Residualvolumen, FRK = funktionelle Residualkapazität.

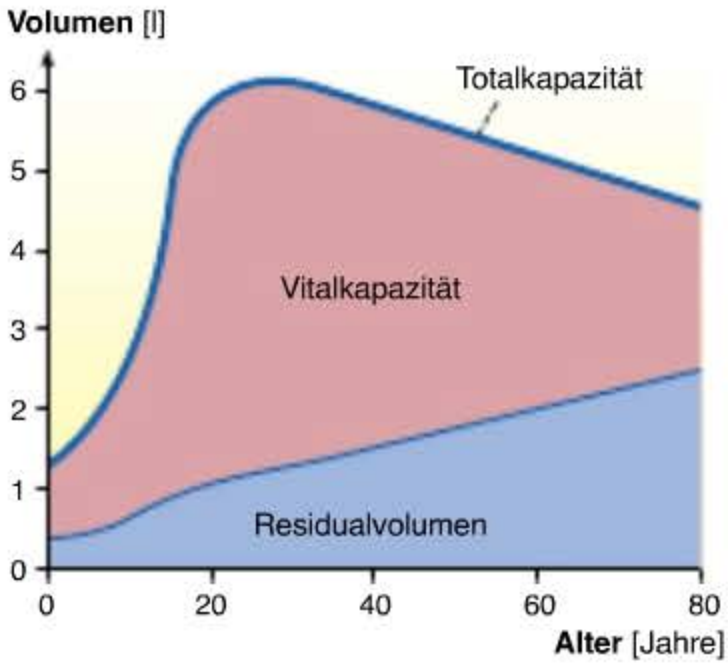


Abb. 9.11 Altersabhängigkeit der Lungenvolumina. Totalkapazität der Lungen, Vitalkapazität und Residualvolumen im Verlauf des Lebens. Das Residualvolumen nimmt im Alter zu, während die Totalkapazität als Folge der eingeschränkten Thoraxbeweglichkeit abnimmt. Damit wird die Vitalkapazität immer geringer.

$C_{nachher}$ jene nach homogener Verteilung in Lunge und Behälter. Für die Bestimmung des RV ist das ERV (Spirometrie) von der errechneten FRK zu subtrahieren.

Plethysmographie Die plethysmographische Messung des Residualvolumens beruht auf dem Boyle-Gesetz, dass in einem geschlossenen Raum das Produkt von Druck und Volumen eines idealen Gases konstant ist. Wenn ein Patient in einer geschlossenen Box sitzt und – von der Atemruhelage ausgehend – durch ein verschlossenes Mundstück (Drucksensor) zu inspirieren versucht, expandiert der Patient seinen Alveolarraum und die Atemwege, ohne ein entsprechendes Gasvolumen zu inspirieren, und der intrapulmonale Druck nimmt um die Druckdifferenz ($-\Delta P_{Pulm}$; da ein Unterdruck entsteht, besitzt die Druckdifferenz negatives Vorzeichen) ab (➔ Abb. 9.12). Umgekehrt nimmt in der Box das Luftvolumen (V_{Kammer}, vorab gemessen) ab und der Druck (ΔP_{Kammer}) zu. Da die Volumenänderung der Box im Vergleich zu deren Gesamtvolumen sehr gering ist, kann in guter Näherung das Boxvolumen (V_{Kammer}) als konstant angesehen werden. Unter dieser Annahme berechnet sich die funktionelle Residualkapazität (FRK) wie folgt:

$$(12)\ FRK\ (\Delta P_{Pulm}) = V_{Kammer} \times \Delta P_{Kammer}$$

Im Gegensatz zur Verdünnungsmethode wird hier das gesamte Luftvolumen der Lunge bestimmt, auch jenes ohne offene Verbindung nach außen (z. B. jenes hinter verschlossenen Atemwegen).

Dynamische Faktoren bei der Atmung

Visköse Atemwiderstände Zu den dynamischen Faktoren gehören die nichtelastischen Gewebewiderstände (Widerstände, die durch die atemabhängige Gewebedeformation und -reibung überwunden werden müssen), die vernachlässigbar kleinen Trägheitswiderstände (Luftbeschleunigung) sowie der Strömungswiderstand. Alle diese Widerstände zusammen werden auch als visköse Atemwiderstände bezeichnet.

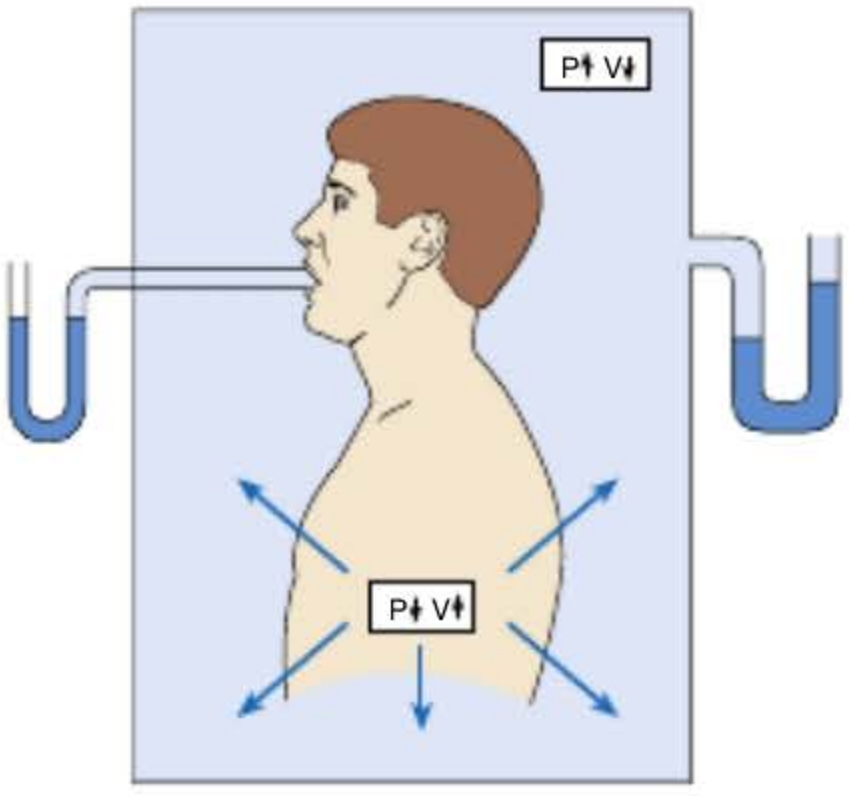


Abb. 9.12 Prinzip der Plethysmographie zur Bestimmung des Residualvolumens. Das zugrunde liegende Prinzip ist das Boyle-Gesetz: Das Produkt aus Druck und Volumen ist konstant.

Strömungswiderstand Quantitativ spielt der Strömungswiderstand (R = Resistance) bei weitem die größte Rolle (> 90%). In Analogie zum Ohm'schen Gesetz ist der Luftstrom V proportional zu ΔP (= intrapulmonaler Druck P_{pulm} = Druckdifferenz zwischen Mund und Alveolen) und umgekehrt proportional zu R:

$$(13)\ \dot{V} = \Delta P/R$$

Diese Linearität zwischen ΔP und V gilt nur bei ruhiger Atmung (annähernd laminare Strömung). Beim Husten oder bei Verengungen der Atemwege (hohe Luftströme, turbulente Strömung) muss ein wesentlich höherer Druck entstehen, um denselben Strom zu erzeugen. Dafür werden bei der turbulenten Strömung auch wandnahe Luftteile in Bewegung gesetzt, ein gewünschter Effekt beim Husten, wo die gesamte Luftsäule samt schädlicher Inhalte ausgeworfen werden soll.

Für die laminare Strömung gilt das Hagen-Poiseuille-Gesetz, wonach R umgekehrt proportional zur 4. Potenz des Atemwegsradius (r) ist:

$$(14)\ R = \frac{8 \times \nu \times l}{\pi \times r^4}$$

Dabei ist ν die Viskosität des Gases und l die Länge des Zylinders. Da sich also bei einer Halbierung des Radius der Strömungswiderstand versechzehnfacht, kommt dem Atemwegsdurchmesser eine enorme Relevanz zu. Die hohe Elastizität des Lungengewebes hat primär den Zweck, durch ständigen Zug an den Atemwegen (und Gefäßen) diese während aller Atmungsphasen offen zu halten. Dennoch ist es unvermeidbar, dass sich die Atemwegsdurchmesser während der Exspiration vermindern. Es resultiert daraus eine umgekehrte Korrelation zwischen Lungenvolumen und Strömungswiderstand (➔ Abb. 9.13). Diese ist dafür verantwortlich, dass bei obstruktiven Ventilationsstörungen vor allem das Atmen bei kleinen Lungenvolumina (= in Exspirationslage) schwerfällt.

Kontrolle des Strömungswiderstands Beim Gesunden befindet sich der höchste Strömungswiderstand im Bereich der 4.–5. Aufteilung des Respirationstrakts (also im Bereich der Segmentbronchien), denn hier ist der Gesamtquerschnitt am niedrigsten. Kleinere Atemwege nehmen aufgrund ihres hohen Gesamtquerschnitts nur einen geringen Anteil des Strömungswiderstands in Anspruch, können jedoch durch Veränderungen (Verstopfung durch Mucus, Schleimhautschwellung, Kontraktion der glatten Muskulatur) zum limitierenden Faktor für die Atmung werden. Erhöhte Mucusproduktion, Schleimhautschwellung und Muskelkontraktion sind oft gekoppelte Ereignisse, weil durch axonale Reflexe in der Bronchialwand (z. B. durch Reizung der Atemwege) sowie durch parasympathische Stimulation Neurotransmitter (z. B. Acetylcholin, Substanz P) aus den Nervenenden freigesetzt werden, die bewirken, dass sich die Muskeln kontrahieren, die Gefäßpermeabilität steigt

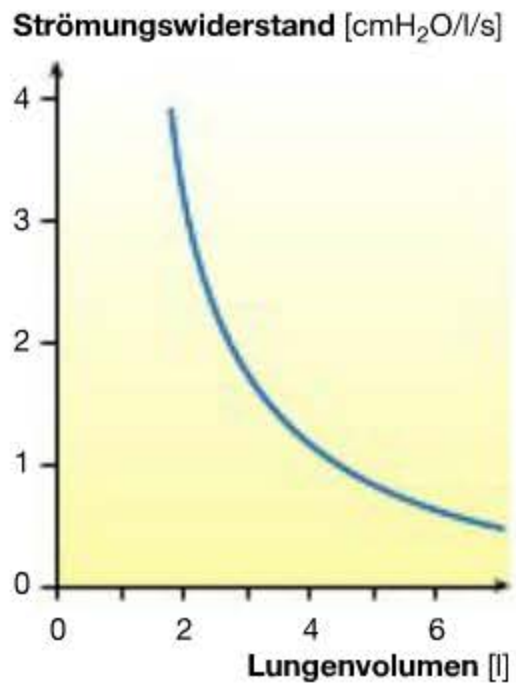


Abb. 9.13 Korrelation zwischen Lungenvolumen und Strömungswiderstand.

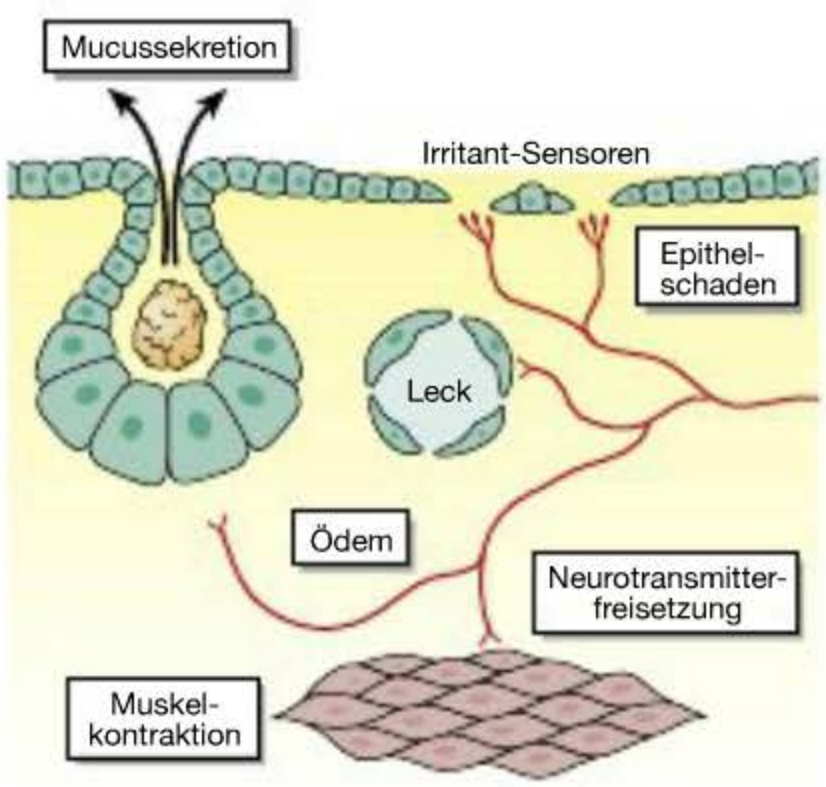


Abb. 9.14 Wirkung von Neurotransmittern an den kleineren Atemwegen. Neurotransmitter werden bei Schädigungen der Schleimhaut (z.B. bei allergischem Asthma, Infektionen) durch axonale und vagovagale Reflexe vermehrt freigesetzt. Muskeln kontrahieren sich, die Gefäßpermeabilität steigt, und es wird mehr Mucus sezerniert.

und mehr Mucus sezerniert wird (➔ Abb. 9.14). Ein Cocktail von Mediatoren kann auch durch Entzündungszellen freigesetzt werden, die ähnliche Wirkungen haben. An der glatten Muskelzelle aktivieren viele dieser Neurotransmitter und Mediatoren die Ca^{2+}-Signalkaskade, indem sie an ihren jeweiligen Rezeptor binden (➔ Abb. 9.15). Der einzige bekannte Gegenspieler dieser Muskelkonstriktoren ist Adrenalin aus dem Nebennierenmark, welches durch Bindung an β_2-Rezeptoren den cAMP-Signalweg aktiviert, der auf intrazellulärem Niveau die Ca^{2+}-abhängige Muskelkontraktion antagonisiert (➔ Abb. 9.15).

137 Fall: Ventilationsstörungen

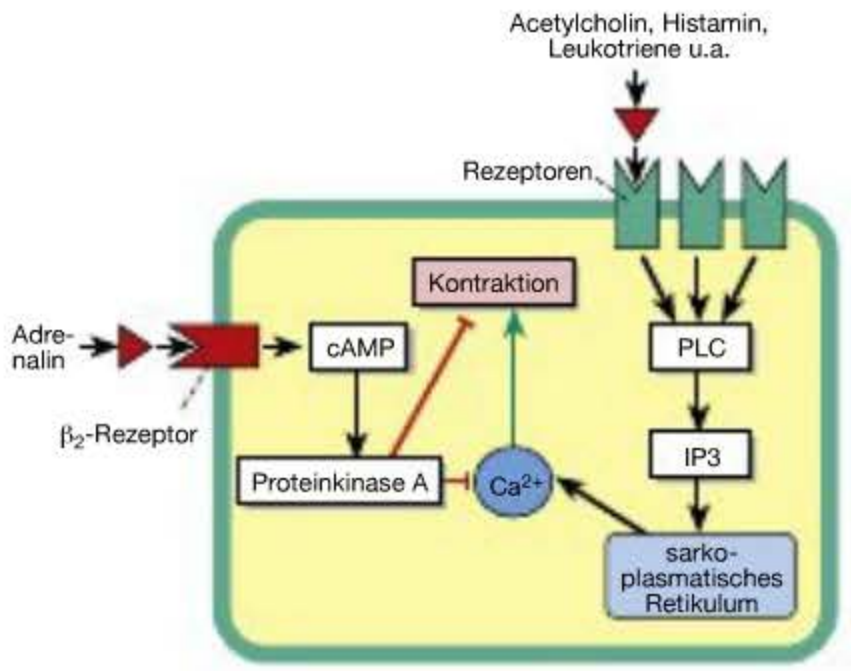


Abb. 9.15 Aktivierung von unterschiedlichen Signalwegen an einer glatten Muskelzelle. Viele Neurotransmitter und Mediatoren aktivieren die Ca^{2+}-Signalkaskade, während Adrenalin durch Bindung an β_2-Rezeptoren den cAMP-Signalweg aktiviert, der auf intrazellulärem Niveau den Ca^{2+}-Signalweg antagonisiert; PLC = Phospholipase C, IP_3 = Inositol-1,4,5-trisphosphat.

Lungenfunktionstests

Die bisher genannten Funktionstests der Lunge:

- Messung von Lungenvolumina, intrapulmonalem Druck, statischem Retraktionsdruck (als Maß für die Compliance) und dynamischen Parametern mit Spirometer (➔ Abb. 9.5, ➔ Abb. 9.10),
- Messung des Residualvolumens mit Indikatorverdünnungsmethode oder Ganzkörper-Plethysmographie (➔ Abb. 9.12),

sind noch durch den sog. Tiffeneau-Test (exspiratorische Sekundenkapazität) zu ergänzen, der sich bewährt hat, um ein Maß für den Strömungswiderstand zu gewinnen (➔ Abb. 9.16). Dabei atmet der Patient nach maximaler Inspiration so schnell und so tief wie möglich aus.

Klinik Restriktive und obstruktive Ventilationsstörungen

Auf der Basis von Spirometrie, Compliance-Messung, Messung des Residualvolumens und Tiffeneau-Test lassen sich restriktive von obstruktiven Ventilationsstörungen unterscheiden:

- Bei den **restriktiven Ventilationsstörungen** ist die Dehnbarkeit von Lunge und/oder Thorax herabgesetzt (z. B. Lungenfibrose, Thoraxdeformationen). Charakteristisch für diese Störungen sind herabgesetzte Lungenvolumina und Compliance bei normalem oder sogar erhöhtem FEV_1/FVK (verstärkte Retraktionskraft bei Lungenfibrose).
- Bei den **obstruktiven Ventilationsstörungen** ist der Strömungswiderstand erhöht. Als Ursache kommen die Kontraktion der Bronchialmuskulatur, die Verstopfung der Atemwege, wie z. B. durch Mucus, oder der Mangel an elastischen Fasern (herabgesetzte Zugkräfte an den Atemwegen) infrage. Häufige obstruktive Erkrankungen sind Asthma

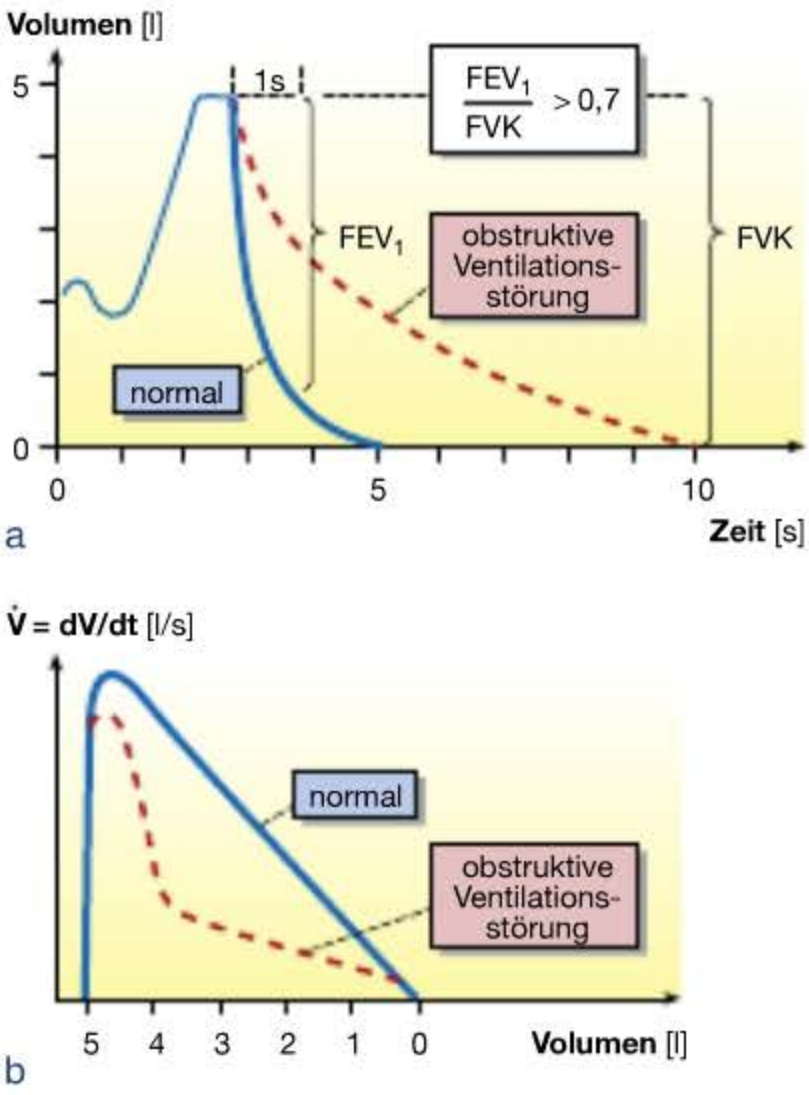


Abb. 9.16 Tiffeneau-Test als Maß für den Strömungswiderstand.
a Schnelle und tiefe Ausatmung nach maximaler Inspiration. Das innerhalb einer Sekunde ausgeatmete Volumen (FEV_1 = forciertes exspiratorisches Sekundenvolumen) sollte mindestens 70% der forcierten Vitalkapazität (FVK) betragen ($FEV_1/FVK > 0,7$).
b Die sog. Fluss-Volumen-Kurve entsteht durch die erste Ableitung der forcierten Exspirationskurve der Spirometrie (dV/dt = Luftfluss = $\dot{V}$) gegen das abnehmende Lungenvolumen. Der fast lineare Abfall des Stroms im Laufe der Exspiration ist das Resultat des zunehmenden Strömungswiderstands. Das Residualvolumen ist bei den Volumenangaben nicht berücksichtigt.

bronchiale, chronische Bronchitis, Emphysem und zystische Fibrose (s.u.). Infolge des erhöhten Strömungswiderstands ist hier eine Erniedrigung von FEV_1/FVK charakteristisch. In der Fluss-Volumen-Kurve ist aufgrund der erhöhten Kollapsneigung der Atemwege bei geringem Lungenvolumen oft ein dramatisches Abnehmen des Flusses in diesem Bereich erkennbar (➤ Abb. 9.16b).

Die eben beschriebene Charakteristik gilt für intrathorakale Obstruktionen, bei denen primär die Exspiration erschwert ist („exspiratorischer Stridor"). Bei extrathorakalen Obstruktionen (z. B. Larynxödem) ist hingegen die Inspiration erschwert.

Asthma bronchiale

Asthma bronchiale ist ein klassisches Beispiel für eine intrathorakale obstruktive Ventilationsstörung, von der ca. 3–5% der Bevölkerung betroffen ist. Es wird durch eine Kontraktion der glatten Atemwegsmuskulatur verursacht. Erschwerend hinzu kommen eine Verdickung der Submukosa (z. B. durch Ödeme oder zelluläre Infiltration) und vermehrte Mucussekretion. Diese Reaktionen sind z. B. Folge einer Freisetzung von Entzündungsmediatoren oder entstehen durch Epithelschädigungen via axonale aber auch vagovagale Reflexe (Acetylcholin wirkt auf die Atemwege konstriktiv). Da bei einer intrathorakalen Obstruktion besonders die Exspiration erschwert ist, ist der Druck in den Lungenarealen distal der Obstruktion während eines Asthmaanfalls stark erhöht, während es zur Umkehr des intrapleuralen (intrathorakalen) Drucks kommt, was den Kollaps der Atemwege im Sinne eines Circulus vitiosus fördert. Bei Patienten mit chronischem Asthma bronchiale sind die Atemwegswände durch eine Hyperplasie der glatten Muskulatur („lung remodeling") häufig dauerhaft verdickt, man spricht auch von COPD („chronic obstructive pulmonary disease"). Diese ist immer auch mit einem bestimmten Grad an Verlust von alveolärem Gewebe und elastischen Fasern (Elastasefreisetzung aus Makrophagen) verbunden. Dies bezeichnet man als Emphysem.

MERKE

Bei restriktiven Ventilationsstörungen ist die Dehnbarkeit von Lunge und/oder Thorax herabgesetzt, bei obstruktiven Störungen ist der Strömungswiderstand erhöht.

Totraum

Anatomischer Totraum Von jedem einzelnen Atemzug (V_T) gelangt nur ein Teil in den Alveolarraum und nimmt am Gasaustausch teil (V_A). Der Rest bleibt im sog. anatomischen Totraum (V_D), der sich aus dem Atemweg durch Nase, Mund, Pharynx, Larynx, Trachea, Bronchien und Bronchiolen zusammensetzt.

$$(15)\ V_T = V_D + V_A$$

Um beide Teilvolumina zu bestimmen, geht man von der Überlegung aus, dass bei der Ausatmung zunächst aus dem Totraum Luft ausgeatmet wird, die wegen des dort fehlenden Gasaustauschs noch unverändert die Gasfraktionen der Frischluft (F_I) aufweist. Danach folgt aus dem Alveolarraum ein Gasgemisch mit den dort herrschenden Gasfraktionen (F_A). Die insgesamt ausgeatmete Menge eines Gases $V_T \times F_E$ (F_E = exspiratorische Gasfraktion) setzt sich also zusammen aus:

$$(16)\ V_T \times F_E = V_D \times F_I + V_A \times F_A$$

Sie gilt für jedes Atemgas. Wendet man sie für CO_2 an, dessen F_{ICO_2} praktisch null ist, dann ergibt sich nach Umformung der Gleichung (16):

$$(17)\ V_D = V_T \times \frac{F_{ACO_2} - F_{ECO_2}}{F_{ACO_2}}$$

Funktioneller Totraum Mit der Bohr-Formel wird der funktionelle Totraum bestimmt, in dem kein Gasaustausch stattfindet. Da Lungenbereiche mit sehr hohen Ventilations-Perfusions-Quotienten (s. u., Lungenspitzenareale) zum funktionellen Totraum gehören, ist dieser immer etwas größer als der anatomische. Bei Ventilations-Perfusions-Störungen (➤ Kap. 9.4.3) kann er aber erheblich zunehmen und eine Belastung für die Atemarbeit (➤ Tab. 9.2) darstellen.

Tab. 9.2 Faktoren, die den Atembedarf und somit die Atemarbeit erhöhen.

Faktor	Ursachen, Beispiele
V_D/V_T erhöht	alveoläre Ventilation im Verhältnis zur Perfusion erhöht, Emphysem, Pulmonalembolie
Sauerstoffverbrauch erhöht	Thyreotoxikose, Fieber
respiratorischer Quotient erhöht	reine Kohlenhydratdiät
metabolische Azidose	Diabetes, körperliche Erschöpfung
arterieller Sauerstoffpartialdruck erniedrigt	alveoläre Ventilation im Verhältnis zur Perfusion erniedrigt, Diffusionsstörung, Höhenaufenthalt, Asthma, chronische Bronchitis, Emphysem, zystische Fibrose

MERKE

Der anatomische Totraum ist der durch den Atemweg anatomisch vorgegebene Raum, in dem kein Gasaustausch stattfindet, der größere funktionelle Totraum schließt zusätzlich noch Lungenbereiche mit einem sehr hohen Ventilations-Perfusions-Quotienten ein.

Transport in den Atemwegen

Die Atemwege dienen nicht nur dem schnellen konvektiven Transport der Atemgase. Sie haben auch die wichtige Aufgabe, die Atemluft für die Aufnahme in die sehr empfindlichen Lungenalveolen vorzubereiten.

Mukoziliärer Transport So fängt ein ständig auf dem Flimmerepithel der Bronchien und Trachea auswärts gerichteter Schleimstrom (mukoziliärer Transport) z. B. Staubpartikel und Bakterien ab. Damit die Zilien des Flimmerepithels den Schleim (Mucus) effizient mit einer Geschwindigkeit von etwa 1 cm/min von den distalen Atemwegen bis zum Rachen transportieren können, bedarf es einer genau regulierten Flüssigkeitsschicht, auf der der Schleim gleiten kann. Daher sezernieren die distalen Atemwege aktiv Flüssigkeit (➤ Abb. 9.17), wozu ihre Zellen die Polarisierung Cl^--sezernierender Epithelien aufweisen. Das heißt, sie besitzen Cl^--Kanäle vom CFTR-Typ (CFTR = „cystic fibrosis transmembrane regulator") in der luminalen Membran in Serie mit einem NaCl-Kotransporter in der basolateralen Membran (➤ Abb. 9.17). Da sich der Gesamtquerschnitt des Respirationstrakts in oraler Richtung verkleinert, muss diese Flüssigkeit zur Aufrechterhaltung der Mucusdicke in rachennahen Abschnitten rückresorbiert werden. Im Trachealepithel, aber auch in der Nasen-Rachen-Schleimhaut exprimieren Epithelzellen deshalb den epithelialen Natriumkanal (ENaC = „epithelial Na^+-channel").

Veränderungen bei Geburt Die fetale Lunge ist ein rein sezernierendes Organ. Die Flüssigkeitssekretion hält nicht nur die fetalen Atemwege offen, sondern ist auch über Dehnungsreize ein wichtiger Stimulus für Lungenwachstum und -differenzierung. Während der Geburt findet in den Alveolen ein Wechsel von Sekretion zu Resorption statt, um die Lunge vom

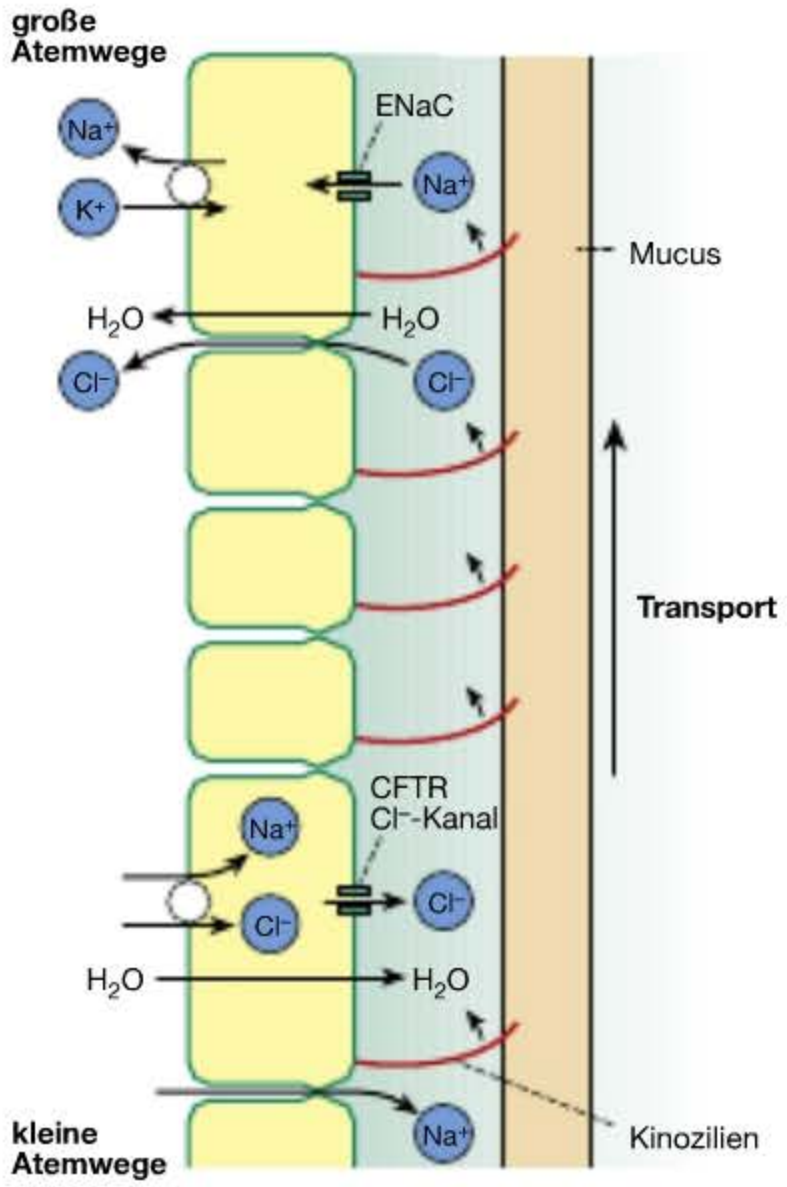


Abb. 9.17 Regulation der Flüssigkeitsschicht für den mukoziliären Transport. In den distalen Abschnitten besitzen die Epithelien Cl^--Kanäle vom CFTR-Typ zur Flüssigkeitssekretion, in den proximalen Abschnitten epitheliale Natriumkanäle, um die Flüssigkeit wieder zu resorbieren. CFTR = „cystic fibrosis transmembrane regulator", ENaC = „epithelial Na^+-channel".

Fruchtwasser zu befreien. Die Mechanismen dieses beeindruckenden Wechsels sind nur zum Teil bekannt.

Klinik Mukoviszidose

Eine abnorme Funktion der luminalen Cl^--Kanäle, wie etwa bei der zystischen Fibrose (= Mukoviszidose), einer hereditären Mutation des Kanalproteins, führt zur Eindickung des Mucus und Verstopfung der Atemwege. Infektionen und frühes Organversagen sind die Folge.

9.4 Ventilation und Perfusion

Zur Orientierung

Der Gasaustausch in der Lunge ist umso effektiver, je größer der Anteil des Atemzeitvolumens ist, welcher der alveolären Ventilation zugute kommt. Durch die Lungen muss das gesamte Herzminutenvolumen strömen. Voraussetzung für einen optimalen Gasaustausch ist eine Anpassung von Ventilation und Blutstromstärke.

9.4.1 Ventilation

Atemzeitvolumen

Die Lungenbelüftung, die sog. Ventilation, wird von der Tiefe der einzelnen Atemzüge (V_T) und der Atemfrequenz (f) bestimmt. Sie wird angegeben als Atemzeitvolumen ($\dot{V}_T$), dabei gilt:

$$(18)\ \dot{V}_T = V_T \times f$$

Unter Ruhebedingungen liegt das Atemzeitvolumen bei etwa 7 l/min. Unter körperlicher Arbeit steigt es mit dem erhöhten O_2-Bedarf an und kann unter extremer Belastung Werte über 100 l/min erreichen.

Alveoläre Ventilation

Definition Wichtiger als das gesamte Atemzeitvolumen ($\dot{V}_T$) ist der Anteil, der in die Alveolen gelangt und dem Gasaustausch zur Verfügung steht. Dieser Anteil am Atemzeitvolumen wird als alveoläre Ventilation ($\dot{V}_A$) bezeichnet. Der andere Anteil des Atemzeitvolumens, der nicht dem Gasaustausch zur Verfügung steht, wird als Totraumventilation ($\dot{V}_D$) bezeichnet. Für die alveoläre Ventilation gilt daher:

$$(19)\ \dot{V}_A = \dot{V}_T - \dot{V}_D$$

oder

$$(20)\ \dot{V}_A = (V_T - V_D) \times f$$

In Formel 20 entspricht V_T dem Atemvolumen, V_D dem Totraumvolumen und f der Atemfrequenz. Da die Größe des Totraums anatomisch vorgegeben ist (150 ml), ist der alveoläre Gasaustausch umso effektiver, je tiefer die Atmung gehalten wird. Eine alleinige Steigerung der Atemfrequenz kommt dagegen vornehmlich der Totraumbelüftung zugute (z. B. beim Hecheln des Hundes zur Wärmeabgabe).

MERKE

Der alveoläre Gasaustausch ist umso effektiver, je tiefer die Atmung ist.

Ein Beispiel: Bei einer Atemfrequenz von 14/min beträgt die Totraumventilation in Ruhe 14 × 0,15 = 2,1 l/min, und bei einer Ventilation von 7 l/min ist dann $\dot{V}_A$ = 4,9 l/min. Erhöht sich die Ventilation durch alleinige Steigerung der Atemfrequenz z.B. auf das Dreifache, dann verdreifacht sich auch $\dot{V}_D$, also $\dot{V}_D$ = 3 × 14 × 0,15 l/min = 6,3 l/min, und $\dot{V}_A$ nimmt nur auf $\dot{V}_A$ = 3 × 7 l/ min – 6,3 l/min = 14,7 l/min zu. Bleibt die Atemfrequenz aber gleich, während die Atemtiefe verdreifacht wird, ändert sich die Totraumventilation nicht, V_A erhöht sich aber auf $\dot{V}_A$ = 3 × 7 l/min – 2,1 l/min = 18,9 l/min.

Messung Statt über die Totraumventilation, wie gerade gezeigt, kann die alveoläre Ventilation auch direkt über die CO_2-Konzentration in der Ausatemluft gemessen werden. Die gesamte ausgeatmete CO_2-Menge muss aus den Alveolen kommen, da im Totraum kein Gasaustausch stattfindet. Daher gilt:

$$(21)\ \dot{V}_{CO2} = \dot{V}_A \times F_{ACO_2}$$

bzw.

$$(22)\ \dot{V}_A = \dot{V}_{CO2}/F_{A_{CO2}}$$

Dabei ist F_ACO_2 die fraktionelle CO_2-Konzentration in den Alveolen. Sie ist mit einem Gasanalysator leicht aus dem letzten Anteil der Exspirationsluft (diese kommt ausschließlich aus den Alveolen) messbar. Im alveolären Gasgemisch ist der Partialdruck von CO_2 proportional zu einer Konstante (K), in die Barometerdruck, intrapulmonaler Druck und Wasserdampfdruck einfließen, sodass gilt: $P_{ACO_2} = K \times F_{ACO_2}$. Wir können also Gleichung (22) wie folgt umschreiben:

$$(23)\ \dot{V}_A = \frac{\dot{V}_{CO_2}}{P_{ACO_2}} \times K$$

Wenn keine schwere Diffusionsstörung vorliegt, gleichen sich die Partialdrücke zwischen Alveolarluft und Blut vollständig aneinander an (➤ Kap. 9.1), sodass P_{ACO_2} mit P_{aCO_2} gleichgesetzt werden kann. Damit ergibt sich die praktisch wichtige Beziehung, dass bei konstanter CO_2-Produktion des Körpers der arterielle CO_2-Druck und die alveoläre Ventilation umgekehrt proportional sind.

MERKE

Verändert man bei einem künstlich beatmeten Patienten die alveoläre Ventilation um einen bestimmten Faktor (z. B. um die Hälfte), so verändert sich dessen P_{aCO2} um den Kehrwert dieses Faktors (z. B. auf das Doppelte).

Alveoläre Gasgleichung Wenn P_{ACO_2} infolge Hypoventilation steigt, sinkt umgekehrt P_{aCO_2}. Der Betrag, um den sich P_{AO_2} verändert, ist allerdings nicht identisch mit jenem von P_{CO_2}, da der O_2-Verbrauch nicht gleich hoch ist wie die CO_2-Produktion (RQ = „respiratorischer Quotient", Verhältnis von CO_2-Produktion zu O_2-Verbrauch, ➤ Kap. 14.4.1). Zur Berechnung von P_{ACO_2} aus P_{ACO_2} kommt die sog. alveoläre Gasgleichung zur Anwendung. Sie lautet in ihrer vereinfachten Form:

$$(24)\ P_{AO_2} = P_{IO_2} - P_{ACO_2}/RQ$$

RQ ist bei ausgeglichener Ernährung ca. 0,8. Die alveoläre Gasgleichung ist sehr nützlich, um bei Störungen der O_2-Aufnahme (z. B. Ventilations-Perfusions-Störungen, funktioneller Rechts-links-Shunt, Diffusionsstörungen, ➤ Kap. 9.5) die Differenz zwischen dem arteriellen (gemessenen) und alveolären (errechneten) P_{O_2} zu quantifizieren (= alveoloarterielle O_2-Differenz).

Atemarbeit

Atemarbeit unter Normalbedingungen Die Atemmuskulatur leistet 2 Formen der Arbeit:

- eine Druck-Volumen-Arbeit gegen die elastischen Kräfte bei der Dehnung von Lunge und Thorax,
- eine visköse Arbeit zur Überwindung der viskösen Atemwiderstände.

Bei ruhiger Atmung ist der für die Atemarbeit nötige Energiebedarf klein und erfordert nur etwa 1% des gesamten O_2-Umsatzes. Mit steigender Ventilation ist die Zunahme der Atemarbeit und damit des Energiebedarfs größer. Sie scheint jedoch selbst unter hypoxischen Bedingungen, wie etwa in großer Höhe, nicht zum begrenzenden Faktor der körperlichen Leistungsfähigkeit zu werden.

Erhöhte Atemarbeit Eine erhöhte Atemarbeit in Ruhe muss nicht nur bei restriktiven oder obstruktiven Ventilationsstörungen geleistet werden, sondern auch bei Zuständen mit erhöhtem Atembedarf (➤ Tab. 9.2). Über längere Zeit kann die gesunde Lunge etwa 50% des Atemgrenzwertes (das ist das maximal leistbare Atemminutenvolumen) leisten, ohne dass die Atemmuskulatur ermüdet und eine Ateminsuffizienz entsteht. Wenn ein exzessives Maß an Atemanstrengung (Atemarbeit) notwendig ist, um den Atembedarf zu decken, entsteht in der Regel das Gefühl der Atemnot (Dyspnoe).

9.4.2 Perfusion

Erforderlicher Druck Die Lungen sind das einzige Organ, durch das das gesamte Herzminutenvolumen strömt. Da der Gefäßwiderstand im Vergleich zum Körperkreislauf außerordentlich niedrig liegt, ist der erforderliche Perfusionsdruck entsprechend klein. Bei einer Blutdruckamplitude in der A. pulmonalis von etwa 24/9 mmHg liegt der Mitteldruck um 15 mmHg (2,0 kPa). Da der diastolische Druck im linken Vorhof bei 8 mmHg liegt, genügen also 7 mmHg als treibende Kraft für die Lungenpassage des Blutes – verglichen mit etwa 90 mmHg (12,0 kPa) für den übrigen Körperkreislauf.

Perfusionsreserve Ist das Herzminutenvolumen unter körperlicher Arbeit gesteigert, nimmt der pulmonale Kapillardruck nur um wenige mmHg zu. Der Strömungswiderstand reduziert sich bei zunehmender Durchblutung also weiter, indem die Lungengefäße druckpassiv dilatiert und Reservekapillaren eröffnet werden. In Ruhe wird nämlich nur etwa die Hälfte der vorhandenen Kapillaren durchblutet. Je mehr das Herzminutenvolumen steigt, umso mehr Kapillaren werden perfundiert und umso größer wird die Kontaktfläche für den pulmonalen Gasaustausch. In dem vielfach ineinandergreifenden Mechanismus des gesteigerten Gasaustauschs bei körperlicher Arbeit erhöht sich also auch die pulmonale Diffusionskapazität.

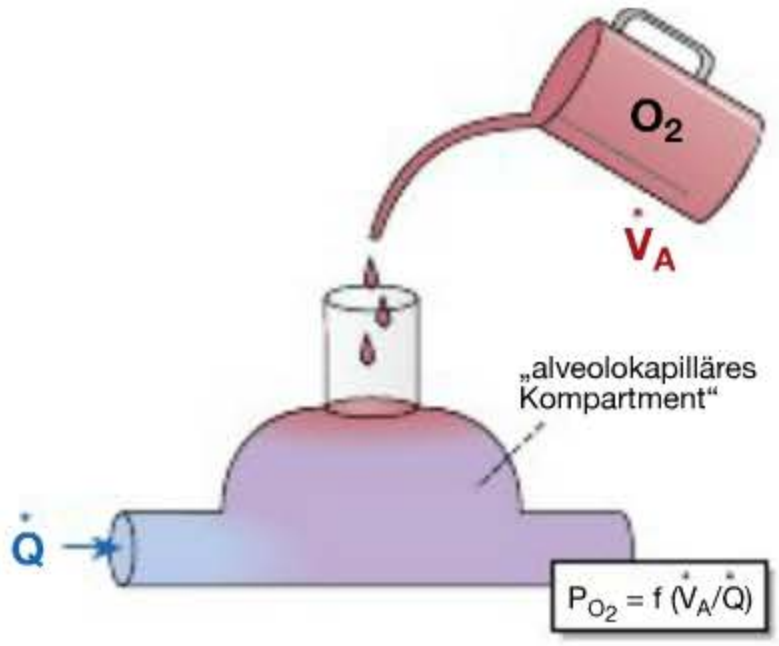


Abb. 9.18 Verhältnis von Ventilation und Perfusion im theoretischen alveolokapillären Kompartment. Die Farben symbolisieren den P_{O_2}, wobei rot einen hohen und blau einen niedrigen Wert darstellt. Die Mischfarbe resultiert aus den relativen Beimengungen von rot (Ventilation) und blau (Perfusion).

9.4.3 Ventilations-Perfusions-Verhältnis

Alveolokapilläres Kompartment Das Verhältnis von alveolärer Ventilation $\dot{V}_A$ zu Blutperfusion $\dot{Q}$ wirkt sich stark auf die Gaskonzentration im arteriellen Blut aus. Zum Verständnis dieses Zusammenhangs ist es sinnvoll, Alveolarluft und Kapillarblut als einheitliches Kompartment zu betrachten (➤ Abb. 9.18). Eine solche Betrachtungsweise ist deshalb legitim, weil zwischen Alveolarluft und Kapillarblut normalerweise ein vollständiger Ausgleich der Gaspartialdrücke stattfindet (➤ Kap. 9.1). Die Ventilation ist in ➤ Abb. 9.18 durch das Hinzuschütten von O_2 aus einem Behälter in dieses symbolische „alveolokapilläre Kompartment" symbolisiert. Es erklärt sich von selbst, dass die O_2-Konzentration im Efluat umso größer ist, je höher das Verhältnis von Ventilation zu Perfusion ist.

HaltungsbedingteVentilations-Perfusions-Änderungen In aufrechter Thoraxstellung sind Durchblutung und Ventilation der Lunge regional unterschiedlich verteilt (➤ Abb. 9.19):

- Der niedrige Pulmonalarteriendruck von 15 mmHg reicht nicht voll aus, den Höhenunterschied zur Lungenspitze zu überwinden. In den teilweise kollabierten Gefäßen ist die Durchblutung entsprechend vermindert.
- Auch die Ventilation nimmt von der Lungenbasis zur -spitze hin ab, allerdings nicht so stark wie die Perfusion.

Deshalb resultiert ein $\dot{V}_A/\dot{Q}$-Verhältnis, das an der Spitze wesentlich höher ist als an der Basis. Im Durchschnitt (gemittelt über die gesamte Lunge) ist das $\dot{V}_A/\dot{Q}$-Verhältnis ziemlich ausgeglichen, d. h. 0,8–1.

Aufgrund der haltungsbedingten $\dot{V}_A/\dot{Q}$-Inhomogenitäten unterscheidet sich das arterielle Blut in Bezug auf Gasdrücke und -konzentrationen wesentlich zwischen Lungenspitze und Lungenbasis (➤ Abb. 9.19, ➤ Abb. 9.20). Dem durchschnittlichen $\dot{V}_A/\dot{Q}$-Verhältnis (s.o.) zufolge müsste ein P_{aO_2} von 102 mmHg resultieren. Weil aber die Basisperfusion dominiert (niedriges

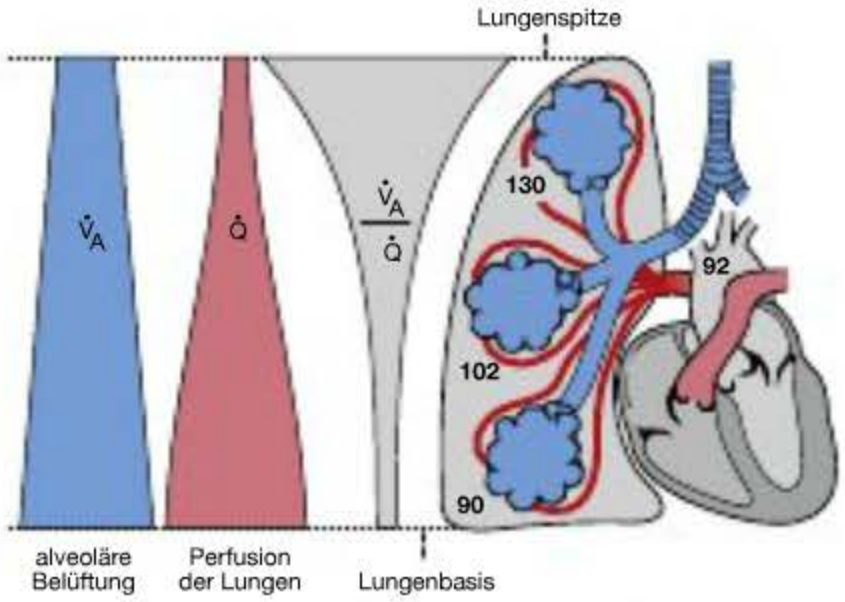


Abb. 9.19 Durchblutung ($\dot{Q}$) und Ventilation ($\dot{V}_A$) der Lunge bei aufrechter Körperhaltung. Die Durchblutung nimmt zur Lungenspitze hin stärker ab als die Ventilation, sodass das $\dot{V}_A/\dot{Q}$-Verhältnis sehr unterschiedlich ist. Daher sind auch die alveolären und arteriellen Sauerstoffpartialdrücke sehr verschieden. Das aus den verschiedenen Lungenabschnitten zusammenfließende Mischblut hat einen P_{aO_2} von 97 mmHg. Durch Zumischung von Shuntblut der Vv. bronchiales (und Vv. cardiacae minimae) beträgt der P_{aO_2} der Aorta schließlich 92 mmHg.

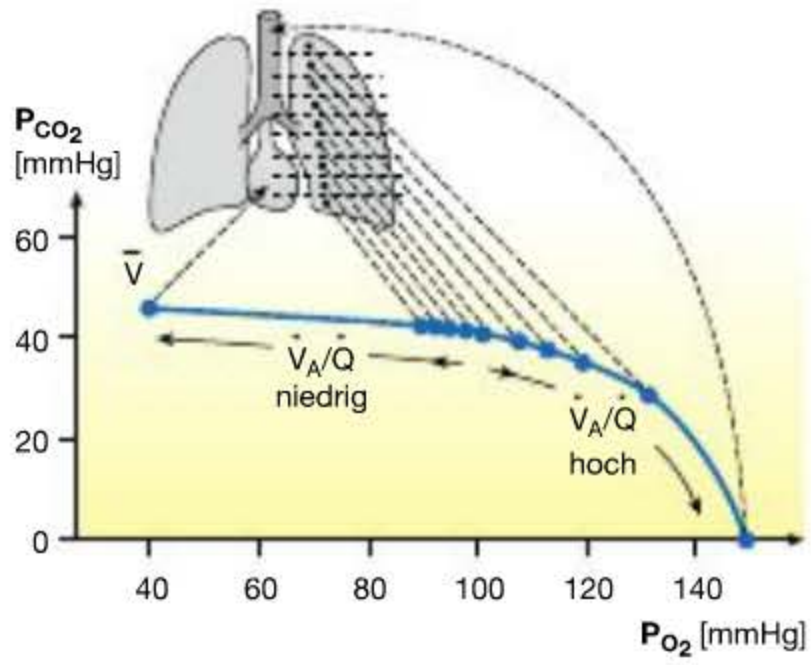


Abb. 9.20 Regionale alveoläre O_2- und CO_2-Partialdrücke bei verschiedenen $\dot{V}_A/\dot{Q}$-Verhältnissen bei aufrechter Körperhaltung. $\dot{V}_A$ = alveoläre Ventilation, $\dot{Q}$ = Durchblutung.

$\dot{V}_A/\dot{Q}$-Verhältnis, $\dot{Q}$ hoch), hat das sich aus allen Lungenteilen mischende Blut nur einen P_{aO_2} von 97 mmHg. Da außerdem etwa 2% des Herzminutenvolumens durch die Lunge fließen, ohne mit den Alveolen Kontakt zu haben („physiologischer Shunt"), vermindert sich der arterielle O_2-Druck weiter, sodass der arterielle O_2-Partialdruck (P_{aO_2}) unter dem mittleren alveolären O_2-Partialdruck (P_{AO_2}) liegt. Die resultierende alveoloarterielle O_2-Differenz (Berechnung von P_{AO_2} s. o.; alveoläre Gasgleichung) ist altersabhängig. Als Faustregel für Grenzwerte gelten 10 mmHg bis zum Alter von 20 Jahren, 20 mmHg bis 50 und 30 mmHg ab 50. Im Liegen und bei körperlicher Arbeit sind die Unterschiede weniger deutlich ausgeprägt.

MERKE

Faustregel für die alveoloarterielle O_2-Differenz: 10 mmHg bis zum Alter von 20 Jahren, 20 mmHg bis 50 und 30 mmHg ab 50.

9

Klinik Veränderungen des $\dot{V}_A/\dot{Q}$-Verhältnisses

Verminderung Jede stärkere Verminderung des $\dot{V}_A/\dot{Q}$-Verhältnisses führt zu einer verminderten O_2-Sättigung des Blutes und zum klinischen Symptom der Zyanose. Niedrige $\dot{V}_A/\dot{Q}$-Verhältnisse findet man häufig bei den obstruktiven Ventilationsstörungen. Dabei verfärben sich infolge des vermehrten Anteils desoxygenierten Hämoglobins Haut und Schleimhäute bläulich.

Lungenareale mit zu niedrigen $\dot{V}_A/\dot{Q}$-Verhältnissen haben dieselbe Auswirkung wie ein pathologischer Rechts-links-Shunt (z. B. angeborene Herz- oder Gefäßanomalien), d.h., der P_{aO_2} ist durch Beimengung von gemischtvenösem Blut ins arterielle System herabgesetzt. In der Praxis kann man durch Gabe von reinem O_2 leicht zwischen diesen 2 Zuständen unterscheiden: Während sich die Hypoxämie bei herabgesetztem $\dot{V}_A/\dot{Q}$-Verhältnis bessern sollte, ist bei einem echten Shunt keine wesentliche Veränderung des P_{aO_2} zu erwarten.

Erhöhung Areale mit sehr hohem $\dot{V}_A/\dot{Q}$-Verhältnis kommen hauptsächlich bei Strukturveränderungen der Lunge (Emphysem) oder bei Perfusionsstörungen (Pulmonalembolie) vor. Sie gehören zum „funktionellen Totraum" und vermindern somit die Effizienz der Atmung.

Euler-Liljestrand-Mechanismus Während die Inhomogenitäten von $\dot{V}_A/\dot{Q}$ bei aufrechter Position durch die Gravitation aufgezwungen werden, kann die Lunge in gewissem Umfang auch von sich aus lokale Anpassungen vornehmen. Wenn der P_{AO_2} in schlecht belüfteten Lungenpartien abnimmt, wird dort durch einen noch weitgehend unklaren Mechanismus (Euler-Liljestrand-Mechanismus oder „hypoxische Vasokonstriktion") reflektorisch die Durchblutung gedrosselt. Dadurch wird das Ventilations-Perfusions-Verhältnis wieder so eingestellt, dass auch unter diesen Bedingungen die O_2-Aufsättigung des Blutes optimiert ist.

Klinik Höhen-Lungenödem

Der physiologische Euler-Liljestrand-Mechanismus kann in großen Höhen zu einer dramatischen Situation führen: Der stark verminderte P_{IO_2} führt zu einer sog. inspiratorischen Hypoxie, d. h., größere Lungenbezirke werden mit zu wenig Sauerstoff versorgt. Reflektorisch wird dann die Perfusion gedrosselt. Auf der anderen Seite ist aber durch Höhenstress und körperliche Anstrengung das Herzminutenvolumen gesteigert. Insgesamt erhöht sich also der hydrostatische Druck in den Lungenkapillaren. Sobald er den kolloidosmotischen Druck der Plasmaproteine übersteigt, wird Flüssigkeit aus den Kapillaren in den Alveolarraum filtriert, und es entwickelt sich das lebensbedrohende Höhenödem. Wenn kein sofortiger Abtransport in die Tiefe möglich ist, kann der „entgleiste" Reflex nur durch Atmung von O_2 unterbrochen werden. Dieser Reflex ist auch mitverantwortlich für das Zustandekommen eines pulmonalen Hochdrucks und eines „Cor pulmonale" im Rahmen verschiedener Lungenerkrankungen.

9.5 Atemgastransport

Zur Orientierung

Pro Minute müssen bei einem erwachsenen Menschen in Ruhe etwa 300 ml O_2 von der Umgebungsluft (Inspirationsluft) zu den O_2-verbrauchenden Zellen der Organe transportiert werden. Das in umgekehrter Richtung transportierte CO_2 umfasst ein etwas geringeres Volumen. Diffusion und konvektiver Gastransport im Blut (Transport durch Blutströmung) sind hintereinandergeschaltete Prozesse und müssen deshalb quantitativ das Gleiche leisten. Je weniger O_2 im Blut chemisch gebunden werden kann (Anämie), desto größer muss die Pumpleistung des Herzens sein, um die Gewebe mit O_2 zu versorgen.

9.5.1 Sauerstofftransport

O_2-Bindung an Hämoglobin

Maximale O_2-Bindungskapazität In den Erythrozyten wird O_2 an den roten Blutfarbstoff, das Hämoglobin (Hb), gebunden. Hämoglobin ist ein Protein, das aus 4 Polypeptidketten besteht, von denen jede eine als „Häm" bezeichnete Farbkomponente trägt. Jedes Häm besitzt ein zentrales zweiwertiges Eisenatom, an das O_2 angelagert wird (➤ Abb. 9.21). Bei voller Sättigung kann jedes Gramm Hb ein Volumen von 1,34 ml O_2 binden (sog. Hüfner-Zahl). Mithilfe der Hüfner-Zahl lässt sich die maximale O_2-Bindungskapazität des Blutes berechnen. Die Hb-Konzentration im Blut liegt beim Mann bei etwa 160 g Hb/l, bei der Frau bei 140 g Hb/l. Ein Mann hätte also die folgende O_2-Maximalkapazität:

$$(25)\ \frac{160\ \text{g Hb}}{1\ \text{Blut}} \times \frac{1{,}34\ \text{ml } O_2}{\text{g Hb}} = 214\ \text{ml } O_2/1\ \text{Blut}$$

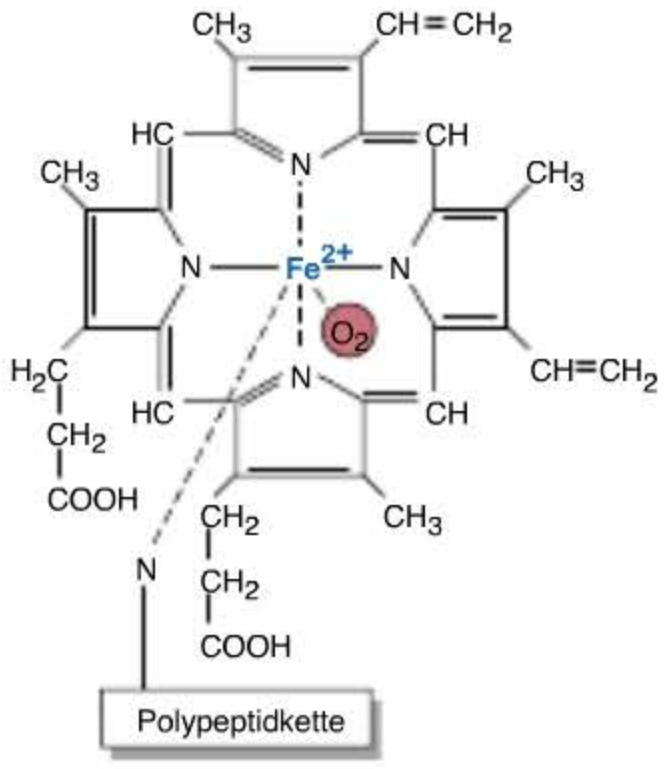


Abb. 9.21 Chemische Struktur des Häms mit zentralem zweiwertigem Eisenatom.

MERKE

Hüfner-Zahl: Jedes Gramm Hb kann ein Volumen von 1,34 ml O_2 binden. O_2-Maximalkapazität = maximale O_2-Bindungskapazität = die Menge Sauerstoff, die maximal an Hb gebunden werden kann.

In vivo wird eine solche vollständige Aufsättigung des Blutes bei der Lungenpassage aus folgenden Gründen nicht ganz erreicht:

- $\dot{V}_A/\dot{Q}$-Inhomogenität (➤ Kap. 9.4.3),
- physiologischer Shunt: dem arteriellen Blut wird geringfügig venöses Blut (Vv. bronchiales, Vv. cordis) beigemischt,
- Methämoglobin: Menschliches Blut enthält immer einen geringen Anteil an Methämoglobin (Hämiglobin), in dem das zweiwertige Eisenatom in einer echten Oxidation in das dreiwertige Eisen überführt worden ist, sodass kein O_2 mehr angelagert werden kann.

Klinik Methämoglobin

Normalerweise wird das ständig entstehende Methämoglobin durch das Enzym Methämoglobinreduktase wieder in funktionstüchtiges Hämoglobin zurückverwandelt. Bei angeborenem Enzymdefekt oder bei Vergiftung durch z. B. bestimmte Analgetika, Pilzgifte oder Nitrate aus Düngerrückständen im Trinkwasser kann ein größerer Teil des Blutfarbstoffs als Methämoglobin vorliegen und zu pathologischen O_2-Versorgungsstörungen führen.

Oxygenierung Bei der physiologischen O_2-Anlagerung an das Hb behält das zentrale Eisenatom seine zweiwertige Form. Man spricht hier daher auch von einer Oxygenierung und bezeichnet die physiologische Entkoppelung des O_2 vom Hb als Desoxygenierung.

MERKE

Oxygenierung = physiologische O_2-Anlagerung an das Hb, Desoxygenierung = physiologische Entkoppelung des O_2 vom Hb.

O_2-Bindungskurve Das Ausmaß der O_2-Bindung an das Hämoglobin ist vom P_{O_2} abhängig. Am Ende der Lungenkapillaren beträgt der P_{O_2} im arterialisierten Blut etwa 95 mmHg. Er reicht aus, um das Hb nahezu vollständig in die oxygenierte Form (HbO_2) zu überführen. Sinkt der P_{O_2}, nimmt der Oxygenierungsgrad zunächst nur langsam und dann immer steiler in einem S-förmigen Kurvenverlauf ab (➤ Abb. 9.22). Man bezeichnet diese Kurve als **O_2-Dissoziationskurve** oder O_2-Bindungskurve.

MERKE

Die O_2-Bindungskurve gibt die Abhängigkeit der Oxygenierung vom arteriellen Sauerstoffpartialdruck wieder.

Die Steilheit der O_2-Bindungskurve wird durch die jeweilige O_2-Maximalkapazität bestimmt, ist also von der Menge des individuell zur Verfügung stehenden Hämoglobins abhängig. Zur Normierung der O_2-Bindungskurve hat man den Begriff der **O_2-Sättigung** (S_{O_2}) eingeführt:

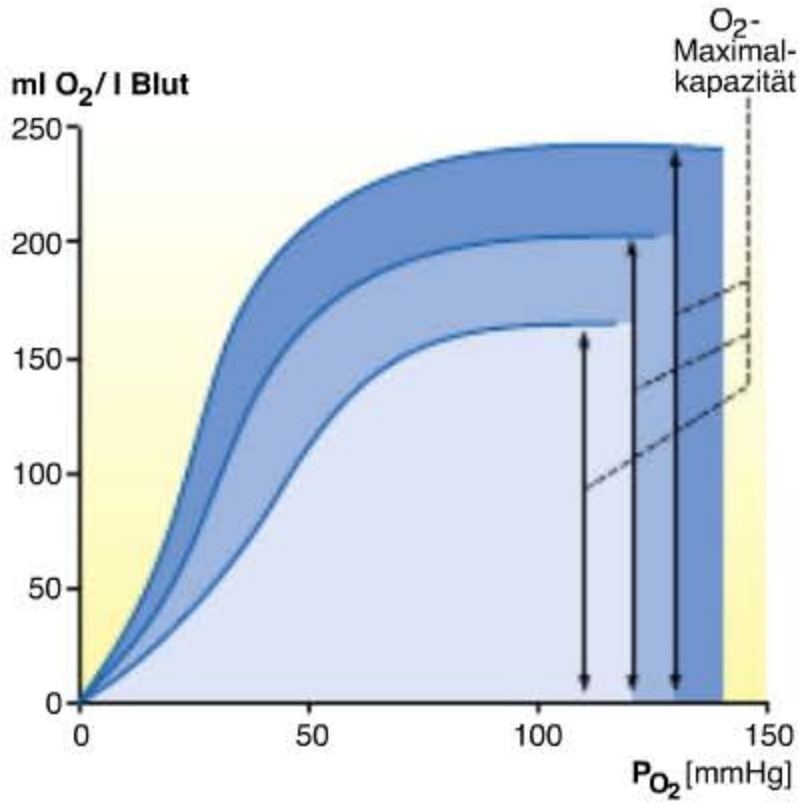


Abb. 9.22 Sauerstoffbindungskurven des Hämoglobins und Sauerstoffmaximalkapazitäten bei unterschiedlichen Hb-Konzentrationen im Blut.

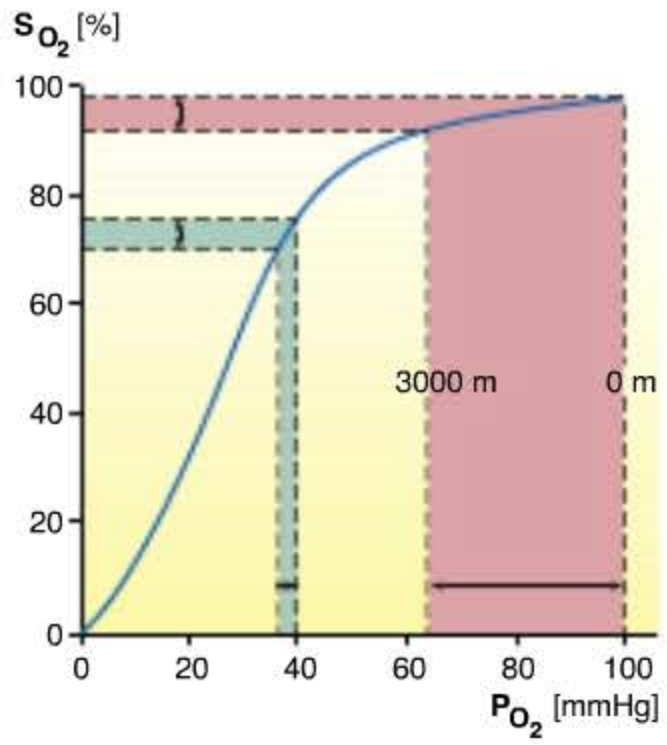


Abb. 9.23 Einfluss der Sauerstoffbindungskurve des Hämoglobins auf die Sauerstoffsättigung. Im flachen Teil der Kurve ist die O_2-Aufsättigung selbst bei erheblichem Absinken des P_{O_2}, z. B. in 3000 m Höhe, nur wenig vermindert. Ein gleicher Effekt auf die Sauerstoffsättigung ist im steilen Kurventeil schon durch ein ganz geringes Absinken des P_{O_2} zu erzielen.

$$(26)\, S_{O_2}\ [\%] = \frac{Hb_{\text{oxygeniert}}}{Hb_{\text{gesamt}}} \times 100$$

Da mit der O_2-Sättigung die O_2-Beladung des Hb relativ in Prozent der jeweiligen Maximalkapazität angegeben wird, ist der Verlauf der Bindungskurve von der absoluten Größe der Maximalkapazität unabhängig.

Sauerstoffaufsättigung im Gewebe

Der sigmoide Verlauf der O_2-Bindungskurve ist von großer biologischer Bedeutung. Der flache Kurvenverlauf im höheren Partialdruckbereich garantiert auch dann noch eine ausreichende O_2-Aufsättigung des Blutes, wenn z. B. bei Lungendiffusionsstörungen im Alter der arterielle P_{O_2} deutlich erniedrigt ist. Auch ein stärkeres Absinken des P_{O_2} in der Inspirationsluft kann dadurch recht gut kompensiert werden (➤ Abb. 9.23). Auf einem 3000 m hohen Berg (z. B. Zugspitze) herrscht nur noch ein mittlerer Barometerdruck von 530 mmHg (70,6 kPa) und damit ein P_{AO_2} von nicht mehr als 65 mmHg (8,7 kPa). Trotzdem sinkt die arterielle O_2-Sättigung nur auf 92% gegenüber 97% auf Meeresniveau.

Sauerstoffentkoppelung im Gewebe

Der steile Teil der O_2-Bindungskurve ist günstig für die Entkoppelung des O_2 im Gewebe. Sinkt im flachen Teil der Bindungskurve der P_{O_2} um 35 mmHg, vermindert sich die S_{O_2} nur um 5%. Der mittlere P_{O_2} beträgt im Gewebe ca. 40 mmHg. Dieser Wert liegt im steilen Bereich der O_2-Bindungskurve. Sinkt der P_{O_2} im Gewebe um wenige mmHg ab, können somit wesentlich größere Mengen O_2 entkoppelt werden, als dies bei höheren P_{O_2} der Fall wäre.

MERKE

Wenn ein Organ zu stärkerer Leistung veranlasst wird und der P_{O_2} im Gewebe dadurch von seinem mittleren Wert von 40 mmHg nur um wenige mmHg mehr absinkt, dann kann eine beträchtliche zusätzliche Menge an O_2 vom Hb entkoppelt werden.

Einflussfaktoren Die Entkoppelung des O_2 kann außerdem vom Stoffwechsel her beeinflusst werden. Verschiedene Faktoren, Metaboliten und Hormone, die als Ursache oder Folge eines erhöhten zellulären Energieumsatzes zu beobachten sind, können die Affinität des Hb für O_2 herabsetzen. Für die O_2-Bindungskurve bedeutet dies eine Verschiebung nach rechts. Bei gegebenem P_{O_2} des Gewebes kann dann jeweils eine größere O_2-Menge entkoppelt und dem Stoffwechsel zugeführt werden. Die wichtigsten dieser Faktoren sind:

- Wärme,
- Wasserstoffionenkonzentration,
- P_{CO_2},
- erythrozytäre Konzentration von 2,3-Diphosphoglycerat (DPG).

Steigt einer dieser Parameter an, verschiebt dies die O_2-Bindungskurve nach rechts, während eine Abnahme zu einer Linksverschiebung führt (➤ Abb. 9.24). Die Steigung der Kurve verändert sich bei der Verschiebung nicht. Als Maß für die Verschiebung der O_2-Dissoziationskurve dient der P_{50}-Wert. Er gibt den O_2-Partialdruck an, bei dem das Blut zu 50% mit O_2 gesättigt ist. Als Normalwert gilt ein P_{50} von 27 mmHg. Höhere Werte zeigen eine Rechtsverschiebung an, niedrigere sind bei Linksverschiebung zu finden.

Temperatureffekt Für die normalen Lebensumstände eines Warmblüters ist der Temperatureffekt nicht allzu bedeutsam. Zu beachten ist er jedoch bei starken Unterkühlungen, wie z.B.

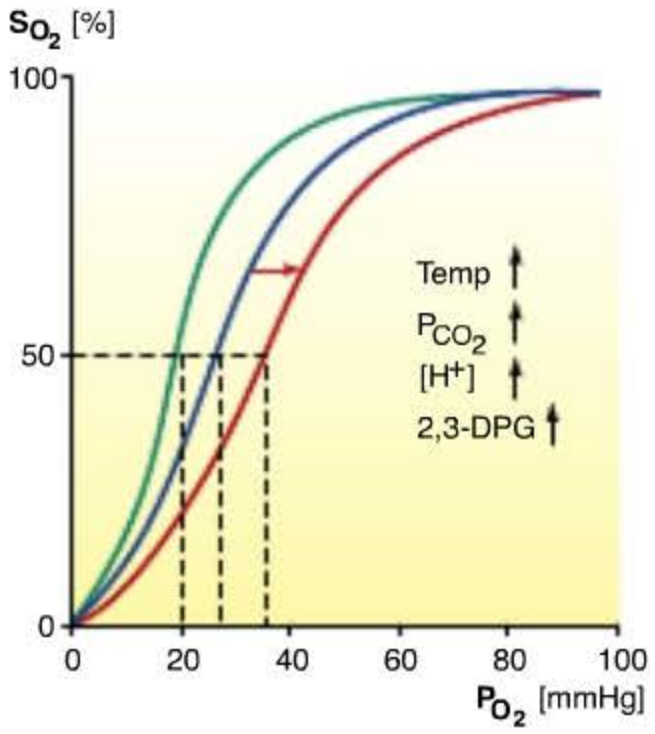


Abb. 9.24 Verschiebung der Sauerstoffbindungskurve. Die Sauerstoffbindungskurve (blau) wird nach rechts verschoben (rot), wenn sich die Temperatur erhöht oder CO_2-Partialdruck, H^+-Konzentration (im Plasma) bzw. 2,3-Diphosphoglycerat-Konzentration (im Erythrozyten) steigen. Der P_{50}-Wert (O_2-Partialdruck, bei dem das Blut zu 50% mit O_2 gesättigt ist) ist dann entsprechend vergrößert. Eine Verminderung der Faktoren verschiebt die Kurve nach links (grün) und verkleinert den P_{50}-Wert.

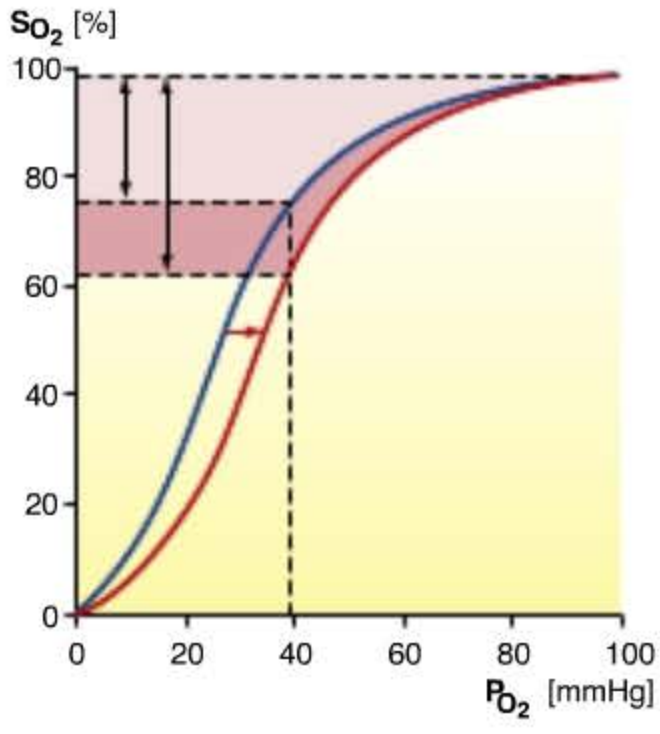


Abb. 9.25 Verbesserung der Sauerstoffentkoppelung im Gewebe bei Rechtsverschiebung der Sauerstoffbindungskurve (rot) des Hämoglobins.

Unfällen im Hochgebirge oder auch bei Operationen in Hypothermie. Dabei wird die Körpertemperatur um bis zu 10 °C gesenkt, um besonders den Stoffwechsel des Gehirns und damit dessen Vulnerabilität herabzusetzen. Es ist zu beachten, dass eine Abkühlung des Körpers unter eine kritische Temperatur von etwa 24 °C zum Tod durch O_2-Mangel führen kann, weil sich dann der O_2 aus dem voll aufgesättigten Blut nicht nutzen lässt. Auf der anderen Seite verbessert das „Aufwärmen" vor einer körperlichen Leistung die O_2-Versorgung der Extremitätenmuskulatur nicht nur durch die Anregung der Durchblutung, sondern auch hinsichtlich der O_2-Entkoppelung. Die Temperatur der Extremitäten ist nämlich nur unvollkommen in die homoiotherme Regulation einbezogen und im Ruhezustand sehr von der Außentemperatur abhängig.

Bohr-Effekt P_{CO_2} und pH stehen in enger Beziehung zueinander und beeinflussen den Verlauf der O_2-Bindungskurve erheblich. Steigt der P_{CO_2}, sinkt der pH (➤ Kap. 11.2), und die Affinität des Sauerstoffs zum Hb wird schlechter. Dieses als **Bohr-Effekt** bezeichnete Verhalten unterstützt den Austausch des O_2 im Gewebe und in der Lunge:

- Im **Gewebe** wird Sauerstoff verbraucht und entsprechend C_{O_2} produziert. Dadurch ist der P_{O_2} niedriger und der P_{CO_2} höher als im anfließenden Kapillarblut, und beide Gase diffundieren entlang ihrem Konzentrationsgradienten. Durch die Aufnahme von C_{O_2} in die Erythrozyten steigt dort der P_{CO_2}, und die Affinität des Hämoglobins für O_2 wird gemindert. Sauerstoff wird verstärkt entkoppelt (➤ Abb. 9.25) und für den Verbrauch im Gewebe bereitgestellt. Der Bohr-Effekt trägt also dazu bei, dass die O_2-Zufuhr der Höhe des aeroben Energieumsatzes im Gewebe angepasst werden kann.
- Umgekehrt liegen die Verhältnisse in der **Lunge.** Dort kommt es durch die Abgabe von CO_2 gleichzeitig mit der O_2-Aufsättigung zu einer Linksverschiebung der O_2-Bindungskurve. Damit besitzt Hämoglobin in der Lunge eine höhere Affinität für O_2, wodurch die O_2-Aufnahme im Blut begünstigt wird.
- Von besonderem Vorteil ist der Bohr-Effekt immer dort, wo ein hoher O_2-Umsatz zu einer erhöhten Produktion von CO_2 und sauren Valenzen führt. So kommt es bei einem Organ wie dem **Herzen,** dessen Durchblutung begrenzt ist, zu einem höheren P_{CO_2} als in anderen Organen. Mit dessen Hilfe ist eine besonders starke Ausschöpfung des O_2 möglich.
- Auch bei einer stark belasteten **Muskulatur** spielt der Effekt eine Rolle, wenn unter einer O_2-Schuld Milchsäure angehäuft wird und der pH damit deutlich sinkt.

Relevant ist der Bohr-Effekt auch für den Gasaustausch in der **Plazenta.** Das fetale Blut hat eine erhöhte Hb-Konzentration von etwa 180 g/l und eine steiler verlaufende O_2-Bindungskurve (➤ Abb. 9.22). Dem Vorteil, mehr O_2 binden zu können, würde der Nachteil entgegenstehen, bei gegebenem P_{O_2} im Gewebe weniger O_2 entkoppeln zu können. Letzteres aber wird weitgehend dadurch ausgeglichen, dass das fetale Blut einen niedrigeren pH-Wert von etwa 7,25 hat und so mithilfe des Bohr-Effekts die O_2-Dissoziationskurve wieder nach rechts verschoben wird.

2,3-Diphosphoglycerat Ist der P_{O_2} im arteriellen Blut über längere Zeit erniedrigt, dann führt das zu einer Änderung im Stoffwechsel der Erythrozyten. Dies ist sowohl in größerer Höhe, aber auch infolge eines Hämoglobinmangels im Blut (Anämie) oder bei Ausdauertraining bis an die Belastungsgrenze möglich. Beim Glucoseabbau wird vermehrt ein Nebenweg eingeschlagen, und es häuft sich 2,3-Diphosphoglycerat (2,3-DPG) an. Auch diese Substanz verursacht eine Rechtsverschiebung der O_2-Bindungskurve. Bei gegebenem P_{O_2} im Gewe-

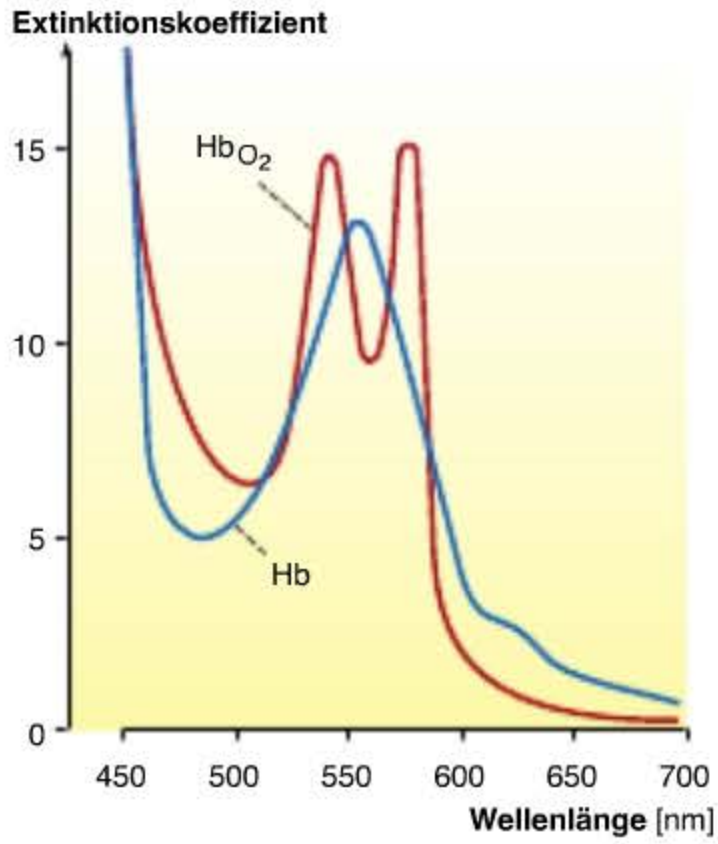


Abb. 9.26 Absorptionsspektren des Hämoglobins in oxygeniertem (Hb_{O2}) und desoxygeniertem (Hb) Zustand. Unter sonst konstanten Bedingungen ist für jede Wellenlänge (x-Achse) als Maß für die Lichtabsorption der Extinktionskoeffizient ε gemessen worden.

be kann mehr O_2 entkoppelt werden (➤ Abb. 9.25). Ebenso wie der Bohr-Effekt stellt auch der 2,3-DPG-Effekt ein sehr ökonomisches Prinzip einer verbesserten O_2-Versorgung dar. Ohne dass zusätzliche Energie für Herz- und Atemarbeit aufgewendet werden muss, wird durch eine verbesserte Nutzung der vorhandenen Kapazität dem Gewebe vermehrt O_2 zur Verfügung gestellt. Diesen Effekt sowie eine erhöhte Bildungsrate von roten Blutkörperchen macht man sich im Sport in Form des Höhentrainings zunutze (➤ Kap. 9.6).

Oxymetrie

Arterielles Blut, in dem das Hb mit O_2 gesättigt ist, hat eine hellrote Farbe. Venöses Blut wird mit zunehmender Desoxygenierung dunkler und bläulich rot. Diese Farbverschiebung in Abhängigkeit der Sauerstoffsättigung erklärt auch die Zyanose, die z. B. bei einer O_2-Unterversorgung beobachtet werden kann. Ursachen der Farbänderung sind Unterschiede in der Lichtabsorption. Dies lässt sich quantitativ spektrophotometrisch erfassen. Die photometrische Messgröße für die Absorption ist die sog. Extinktion. Im sichtbaren Bereich des Spektrums hat oxygeniertes Hb ein doppelgipfliges Extinktionsmaximum, desoxygeniertes Hb nur ein einfaches (➤ Abb. 9.26). In den Bereichen, in denen bei geringer Extinktion beide Kurven relativ weit auseinanderliegen (z. B. 600 nm), lassen sich über Extinktionsmessungen sehr empfindliche Unterschiede in der O_2-Sättigung erfassen. Bei Wellenlängen, an denen beide Kurven sich schneiden, an den sog. isosbestischen Punkten, ist die Extinktion unabhängig von der O_2-Sättigung und eignet sich zur Messung der Hb-Konzentrationen. Dieses Messverfahren wird Oxymetrie genannt. Es findet z. B. Anwendung zur

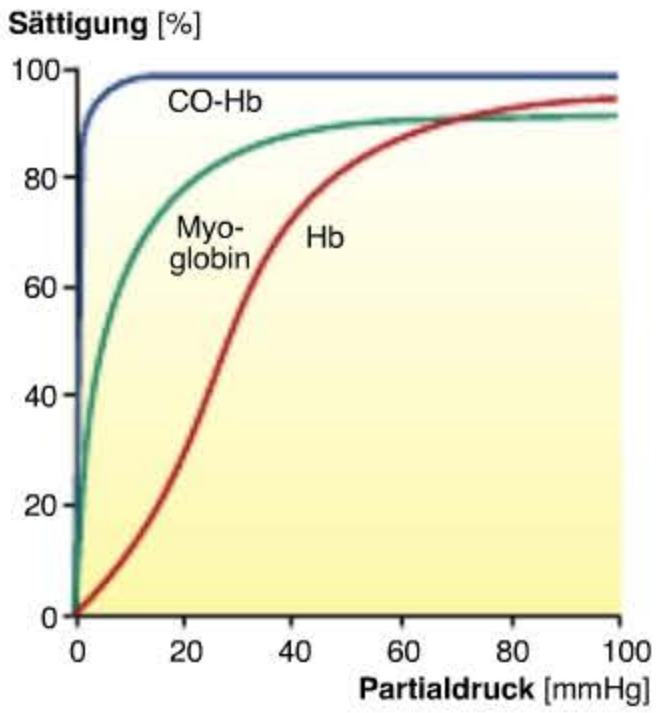


Abb. 9.27 Sauerstoffbindungskurve von Myoglobin im Vergleich zu der von Hämoglobin (Hb) und der Hämoglobin-Bindungskurve von Kohlenmonoxid (CO-Hb).

Überwachung von Patienten während einer Operation oder beim Monitoring auf Intensivstationen.

Sauerstoffvorräte

O_2-Verteilung Im arteriellen Schenkel des Kreislaufs befinden sich nur etwa 15% des Blutvolumens, also nur 900 ml Blut, in denen nicht mehr als 200 ml O_2 gebunden sind. Die O_2-Utilisation, d.h. wie viel vom O_2-Angebot verbraucht wird, beträgt in Gehirn, Myokard und ruhendem Skelettmuskel zwischen 40 und 60% und kann im Extremfall Höchstwerte bis 90% erreichen. Der O_2-Bestand im Gewebe ist auch nicht größer als etwa 200 ml. 75% davon sind zudem relativ fest an Myoglobin, den Hb-ähnlichen Farbstoff des Muskelgewebes, gebunden. Mit den in freier Lösung befindlichen 50 ml O_2 kann selbst unter Ruhebedingungen der O_2-Verbrauch kaum länger als 10 Sekunden aufrechterhalten werden. Der Organismus besitzt also praktisch keine O_2-Speicher und ist auf eine ununterbrochene und ständig dem Bedarf angepasste O_2-Zufuhr angewiesen.

Myoglobin Auch das Myoglobin im Muskelgewebe ist kein O_2-Speicher von nennenswerter Kapazität (➤ Abb. 9.27). Immerhin ist ihm aufgrund seiner reversiblen O_2-Bindung eine gewisse O_2-Pufferwirkung zuzuschreiben. Wenn bei einsetzender Muskelarbeit der O_2-Verbrauch momentan stark ansteigt und dadurch der lokale P_{O_2} drastisch sinkt, kann O_2 aus dem Myoglobin zur **akuten Bedarfsdeckung** entkoppelt werden, bis die unmittelbar darauf einsetzende Durchblutungssteigerung wieder ausreichend O_2 nachliefert.

Myoglobin ist ähnlich wie eine der 4 Grundeinheiten des Hämoglobins aufgebaut. Es kann entsprechend nur ein Molekül O_2 anlagern und hat im Gegensatz zum sigmoiden Verlauf der Hb-Bindungskurve eine hyperbolische O_2-Bindungskurve.

Kritischer P_{O_2} Der O_2-Umsatz innerhalb der Zellen findet in den Mitochondrien statt. Die Mitochondrien brauchen einen

Mindest-O_2-Druck, um den oxidativen Stoffwechsel aufrechterhalten zu können. Dieser kritische P_{O_2} der Mitochondrien liegt bei 0,1–1,0 mmHg (13,3–133 Pa). Da entlang den Kapillaren durch zunehmende Entkoppelung von O_2 der P_{O_2} zum venösen Ende hin abnimmt und die Zellen zudem in unterschiedlicher Entfernung zur nächsten Kapillare gelegen sind, ist der P_{O_2} im Gewebe inhomogen verteilt. In O_2-stoffwechselaktiven Organen ist für die am schlechtesten mit O_2 versorgten Zellen daher zu erwarten, dass sie mit einem nur geringfügig über dem kritischen Wert liegenden mitochondrialen P_{O_2} operieren müssen. Gerade in den besonders empfindlichen Gehirnzellen kann dies bei Unterbrechung der O_2-Zufuhr (Anoxie) sehr schnell zu Schäden führen.

138 Text: Nutzung von Sauerstoffvorräten

Klinik Sauerstoffmangel

Folgen für die Organe Bei akuter Anoxie (z.B. Herzstillstand) sind schon nach 5 Sekunden erste zerebrale Störungen feststellbar, und nach 15 Sekunden kommt es zur Bewusstlosigkeit. Eine irreparable Schädigung tritt nach 8–10 Minuten ein. Oft führt aber schon eine Anoxie von 4–5 Minuten zum Hirntod, da das Herz nach einem Herzstillstand dieser Dauer eine nachfolgende Erholungszeit von etwa 5 Minuten benötigt. In dieser Zeit kann es noch nicht den arteriellen Druck für eine ausreichende Gehirnperfusion entwickeln.

Der Erfolg einer Wiederbelebung nach akuter Anoxie wird also durch die Überlebenszeit des Gehirns begrenzt. Andere Organe haben eine geringere sog. Vulnerabilität. So kann z.B. bei einer Extremität über mehrere Stunden die Durchblutung unterbunden sein und sich danach wieder volle Funktionstüchtigkeit einstellen. Bei einer Organtransplantation kann die Überlebenszeit eines Spenderorgans wie Niere oder Herz über Stunden verlängert werden, wenn der Gewebestoffwechsel durch Kühlung herabgesetzt wird.

CO-Vergiftung Das bei unvollständiger Verbrennung (z.B. Autoabgase) entstehende Kohlenmonoxid (CO) hat eine mehr als 200-mal höhere Affinität zum Hämoglobin als Sauerstoff (➔ Abb. 9.27). Bei einem CO-Partialdruck von Bruchteilen eines mmHg sind also schon so viele Hb-Moleküle mit CO besetzt, dass kein ausreichender O_2-Transport mehr stattfindet und der Tod durch O_2-Mangel eintritt.

9.5.2 Kohlendioxidtransport

Kohlendioxidbindung

CO_2 ist etwa 20-mal besser löslich als O_2. Es wird überwiegend in als HCO_3^- im Blut transportiert und nur geringfügig als Gas in physikalischer Lösung. Wie beim O_2 ist die Bindung vom Partialdruck abhängig, die CO_2-Bindungskurve erreicht jedoch keinen Endwert (➔ Abb. 9.28). Hämoglobin als begrenzt vorhandenes Transportmolekül wird als Vehikel nur von rund 1/20 des vorhandenen CO_2 unter Bildung einer Carbaminobindung benutzt.

Bicarbonatbildung Die Masse des CO_2 wird als Bicarbonat (HCO_3^-) gebunden. Die Reaktion von CO_2 mit Wasser zu Kohlensäure läuft langsam ab:

$$(27)\ CO_2 + H_2O \leftrightarrow H_2CO_3$$

Durch das in den Erythrozyten vorhandene Enzym **Carboanhydratase** wird der Vorgang um mindestens den Faktor 1 000 beschleunigt. Das im Gewebe produzierte CO_2 diffundiert in das Plasma und von dort in die Erythrozyten (➔ Abb. 9.29). Hier wird es mithilfe der Carboanhydratase (CA) in Kohlensäure umgewandelt, die wiederum sofort und fast vollständig in Bicarbonationen und H^+ dissoziiert. Die Protonen werden überwiegend durch Hämoglobin abgepuffert. Da somit die Bicarbonatbildung unmittelbar vom P_{CO_2} abhängig ist, steigt die CO_2-Bindungskurve (➔ Abb. 9.28) stetig mit dem P_{CO_2} und zeigt keine Sättigungskinetik wie die O_2-Bindungskurve.

Hamburger-Zyklus Bicarbonat, das am Ort seiner Bildung höher konzentriert ist als außerhalb des Erythrozyten, kann seinem Konzentrationsgradienten zufolge im Antiport gegen Cl^-, welches einen entgegengesetzten Konzentrationsgradienten aufweist und in die Zelle geschleust wird, diese verlassen. Dieser Vorgang wird als Cl^--Shift oder Hamburger-Zyklus bezeichnet. Durch ihn gleichen sich die Konzentrationen von Bicarbonat im Blutplasma und Erythrozytenzytoplasma annähernd aus – der Blutplasmaraum wird somit als Lösungsraum für Bicarbonat einbezogen. Dadurch gibt es zum einen keine Kapazitätsprobleme für den Bicarbonattransport (das Erythrozytenvolumen, welches hauptsächlich durch Hämoglobin ge-

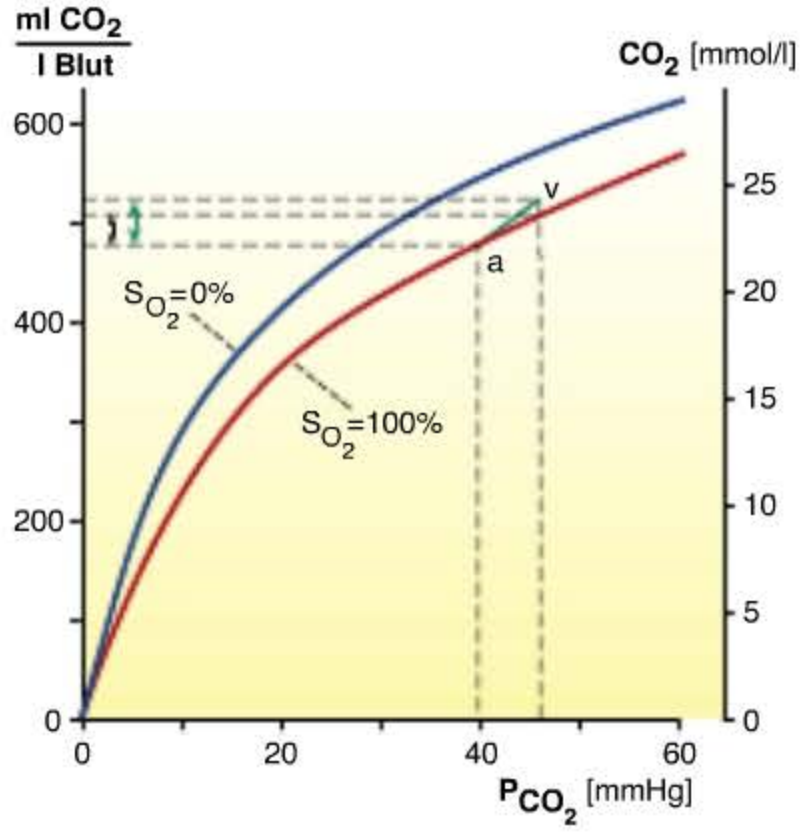


Abb. 9.28 Kohlendioxidbindungskurven im Plasma, das von vollständig oxygeniertem (S_{O_2} = 100%) bzw. desoxygeniertem Blut (S_{O_2} = 0%) stammt. Durch den Haldane-Effekt ist die sog. physiologische Bindungskurve zwischen der CO_2-Konzentration im arteriellen (a) und venösen (v) Blut steiler und verbessert damit den Abtransport von CO_2 vom Gewebe zur Lunge.

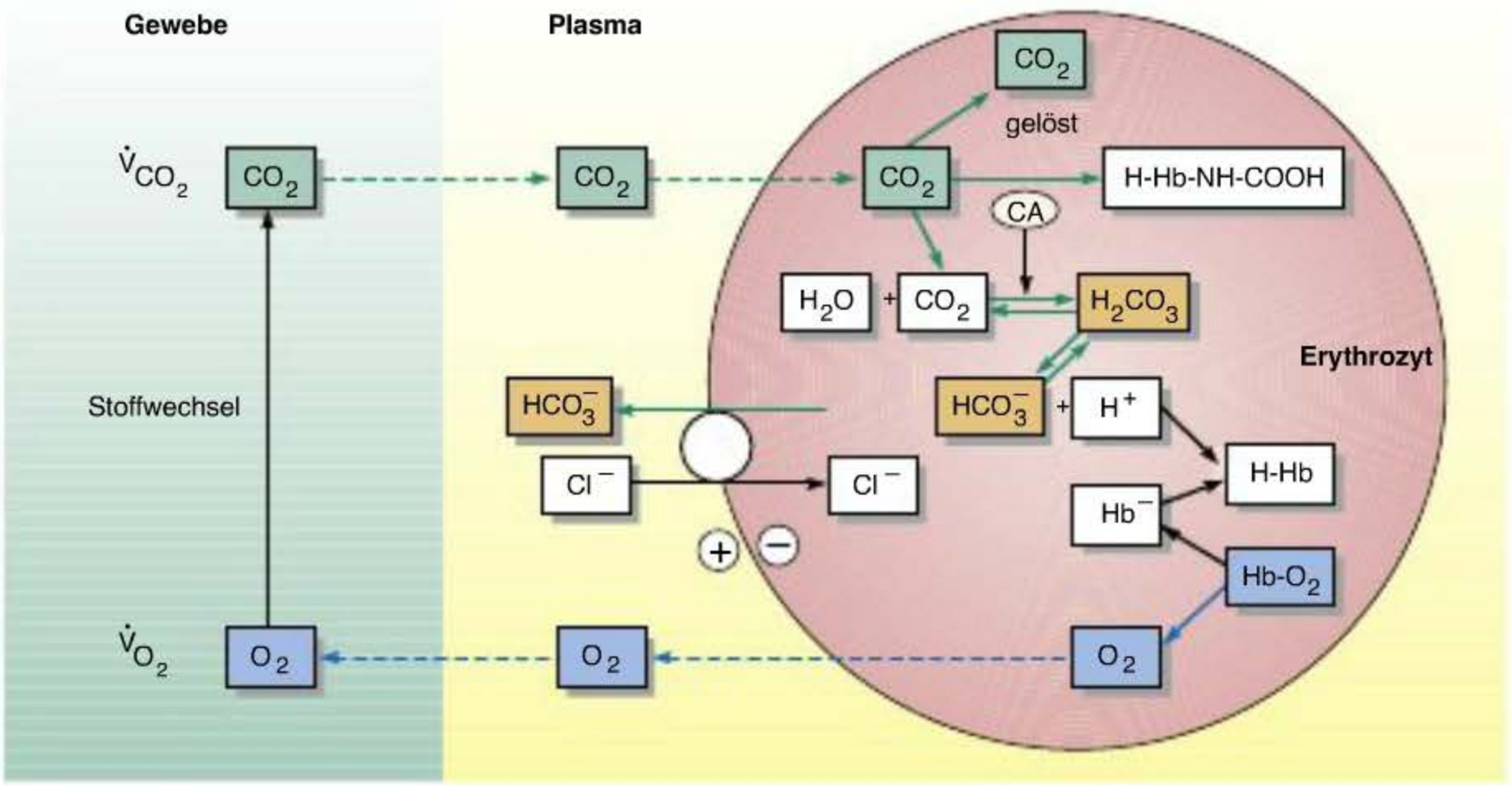


Abb. 9.29 Gasaustausch im Gewebe.

füllt wird, wäre zu klein), zum anderen stellt dies auch die Grundlage für die extrazelluläre Kontrolle des Säure-Basen-Haushalts dar.

MERKE

Durch den Hamburger-Zyklus gleichen sich die Konzentrationen von Bicarbonat im Blutplasma und Erythrozytenzytoplasma annähernd aus.

Pufferwirkung des Hämoglobins Die bei der Bicarbonatbildung im Erythrozyten frei werdenden H^+ werden vom Hb gepuffert: Das oxygenierte Hb (Hb_{O_2}) hat die Eigenschaften einer organischen Säure. Im Gewebe gibt es O_2 ab, geht damit in die desoxygenierte Form über und schwächt seinen Säurecharakter ab. Dadurch kann es leichter H^+ binden, hat also eine Pufferwirkung.

Haldane-Effekt Die CO_2-Bindungskurve verläuft also bei entsättigtem Blut steiler als bei voller O_2-Sättigung (➤ Abb. 9.28). Auch die schon erwähnte Bindung von CO_2 in Form von Carbaminobindungen ist mit desoxygeniertem Hb leichter möglich. Die durch die O_2-Entsättigung des Hb verstärkte CO_2-Bindung wird als Haldane-Effekt bezeichnet.

MERKE

Haldane-Effekt: Je stärker das Hb entsättigt wird, umso mehr CO_2 kann in Form von Bicarbonat gebunden werden.

Kohlendioxidabgabe

In der Lunge wird durch die O_2-Aufnahme der umgekehrte Vorgang ausgelöst. CO_2 wird wieder aus der Bicarbonatbindung freigesetzt, diffundiert in den Alveolarraum und wird abgeatmet. Die Verminderung des CO_2-Drucks im Kapillarblut der Lunge erhöht über den Bohr-Effekt etwas die Affinität des Hb für O_2 und fördert damit die O_2-Aufsättigung des Blutes.

Weil Bohr- und Haldane-Effekt somit in der Lunge und noch mehr im Gewebe wechselseitig ineinandergreifen, verlaufen die sog. physiologischen Bindungskurven steiler. Sowohl für O_2 wie auch für CO_2 sind dadurch Gasbindung, -transport und -entkoppelung gegenüber den rein physikochemischen Gegebenheiten verbessert (➤ Abb. 9.28).

9.6 Atmungsregulation

Zur Orientierung

Um den Zellen des Organismus immer möglichst optimale Betriebsbedingungen zu erhalten, muss die Atmung den wechselnden Bedürfnissen des Stoffwechsels angepasst werden. Die Atmung wird so gesteuert, dass P_{O2}, P_{CO2} und pH als die eigentlich regulierten Größen möglichst konstant gehalten werden. Dazu erzeugen spezielle Neurone des Hirnstamms einen Grundrhythmus, über den die Atemmuskulatur aktiviert wird.

9.6.1 Atmung und Atmungskontrolle

Zentrale Rhythmogenese

Lage der Neuronen In der Medulla oblongata liegen im Bereich zwischen dem Abgang des N. glossopharyngeus (IX) und dem zweiten Zervikalsegment die respiratorischen Neurone eingebettet in die Formatio reticularis (➤ Abb. 9.30).

Aktivierung der Neurone Durch Ableitexperimente hat man 6 Neuronenklassen mit unterschiedlichem Entladungsmuster identifizieren können. Anders als bei den Schrittmacherzellen des Herzens deuten viele Untersuchungen darauf hin, dass keine der respiratorischen Neurone zur autonomen Rhythmusbildung befähigt sind. Vielmehr brauchen sie den Erregungsantrieb über die Formatio reticularis, welche ihrerseits durch afferente Zuströme aus der Körperperipherie und aus höheren zentralnervösen Strukturen tonisch aktiviert wird.

MERKE

Durch ein komplexes Zusammenspiel von Förderung und Hemmung kommt es phasenverschoben zur Aktivierung der einzelnen Subpopulationen der respiratorischen Neurone.

Zunächst werden inspiratorische Neurone aktiviert, die die Motoneurone der Inspirationsmuskulatur erregen und die Inspiration einleiten. Die gleichzeitige Hemmung der übrigen Neurone wird dann schrittweise aufgehoben. Dadurch kommt es im Atmungszyklus zunächst zur sog. Postinspiration, in welcher das Atemvolumen einen Moment angehalten wird, bevor durch die elastischen Rückstellkräfte von Lunge und Thorax die Exspiration eingeleitet wird, die schließlich durch Aktivierung der Exspirationsmuskulatur in die aktive Exspiration mündet. Die Mechanismen dieser intrinsischen Rhythmizität der Atmung sind noch nicht genau bekannt.

MERKE

Die respiratorischen Neurone bilden den Atemrhythmus nicht selbst, sondern sind auf Zuströme aus höheren ZNS-Strukturen angewiesen.

139 Animation: Atmungsregulation

Anpassung der Atmung

Der Grundrhythmus der respiratorischen Neurone kann über viele Faktoren modifiziert werden. Nahezu alle Parameter, die auf Stoffwechsel, Aktivität und Verhalten Einfluss nehmen, können die Ventilation verändern (➤ Abb. 9.31).

Steuerung durch die Lunge Das Ausmaß der Inspiration und Exspiration kann von der Lunge selbst begrenzt und so gesteuert werden, dass die Atemarbeit möglichst ökonomisch abläuft und vor allem eine Überdehnung der Alveolen vermieden wird.

- **Hering-Breuer-Reflex:** Bei der Inspiration wird der Bronchialbaum gedehnt. Über dort lokalisierte Lungendehnungssensoren wird die Inspiration gehemmt, die Postinspiration ausgelöst und somit die Exspiration eingeleitet (Hering-Breuer-Reflex). Dieser Reflex spielt wahrscheinlich beim Neugeborenen eine größere Rolle als beim Erwachsenen, wo er für die Ruheatmung wahrscheinlich unbedeutend ist.

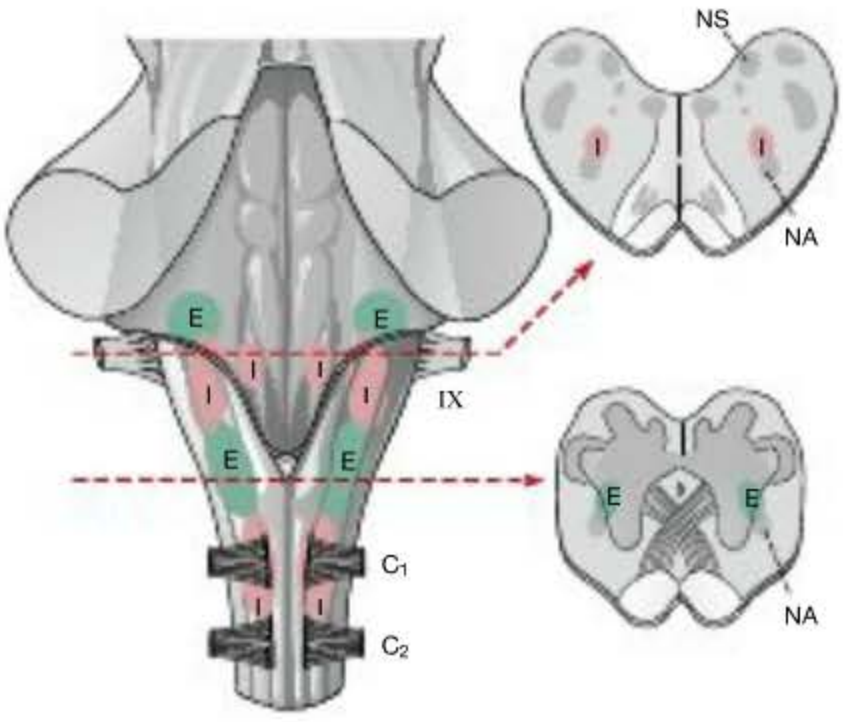


Abb. 9.30 Lage der respiratorischen Neurone im Hirnstamm. Dorsale Aufsicht mit Querschnitten in 2 Ebenen. E = Felder exspiratorisch aktiver Neurone, I = Felder inspiratorisch aktiver Neurone, IX = Austritt des N. glossopharyngeus, C_1, C_2 = Austritte zervikaler Spinalnerven, NA = Nucleus ambiguus, NS = Nucleus solitarius.

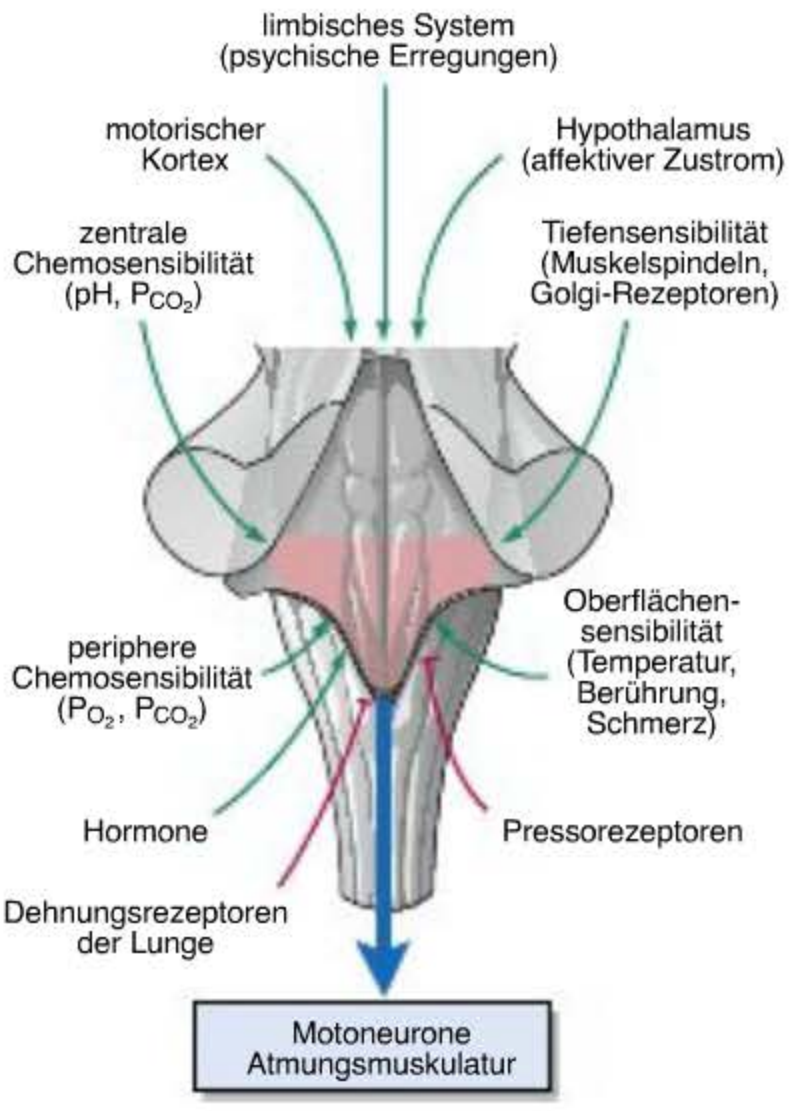


Abb. 9.31 Beeinflussung der respiratorischen Neurone in der Formatio reticularis.

- **Irritant-Sensoren, Head-Reflex:** Umgekehrt erhöht eine größere Volumenabnahme in Lunge und Bronchialbaum die Ansprechbarkeit von sog. Irritant-Sensoren (Nervenenden zwischen Epithelzellen), welche durch Gase wie Zigarettenrauch u.a. stimuliert werden und die Inspiration aktivieren sowie gleichzeitig die Exspiration hemmen (Head-Reflex oder Deflationsreflex). Diese Sensoren dürften auch über axonale Reflexe zu den glatten Muskelzellen eine Rolle bei der Entstehung von Asthmaattacken spielen, die durch verschmutzte Luft ausgelöst werden (➤ Abb. 9.14).
- **J-Rezeptoren:** Eine weitere Klasse von pulmonalen Sensoren sind die sog. J-Rezeptoren, die in den Alveolarwänden nahe den Kapillaren vermutet werden (J steht für „juxta-capillary"). Diese über nicht myelinisierte Fasern des N. vagus weitergeleiteten Impulse entstehen wahrscheinlich durch erweiterte Kapillaren und Flüssigkeitsansammlungen in den Alveolen. Sie erzeugen eine flache, schnelle Atmung, bei maximaler Stimulation allerdings auch Apnoe. Sie dürften bei Lungenödem eine Rolle für diese Art der Atmung und auch für das Gefühl der Dyspnoe spielen.

Weitere afferente und efferente Einflüsse Da alle aus der Körperperipherie kommenden Afferenzen Kollateralen in die Formatio reticularis abgeben, kann die Atmung praktisch über jeden genügend starken Reiz beeinflusst werden (➤ Abb. 9.31):

- Von der arbeitenden Muskulatur wird durch die ständige Erregung von Muskelspindeln und Sehnenrezeptoren die Atmung aktiviert, wodurch die notwendige Mehraufnahme von O_2 automatisch unterstützt wird.
- Durch Thermorezeptoren der Haut (z. B. Wechselbäder) und durch zentrale Thermorezeptoren (z. B. Fieber) wird die Atmung ebenfalls aktiviert. Gleiches gilt für Schmerzreize.
- Eine Erregung der Pressorezeptoren des Kreislaufs hat eine hemmende Wirkung auf die Formatio reticularis und führt entsprechend zu einer Abnahme von Atemfrequenz und -tiefe.
- Hormone, die den Stoffwechsel steigern, können als Atemantrieb wirksam werden: Adrenalin, das bei Arbeit oder psychischer Erregung ausgeschüttet wird, führt ebenso zur Atemsteigerung wie Schilddrüsenhormone oder die erhöhte Progesteronproduktion in der Schwangerschaft.
- Schließlich kann auch vom ZNS her über efferente Impulse das retikulär-aktivierende System in der Medulla oblongata stimuliert werden. So können Antriebsimpulse aus dem limbischen System, vom sensomotorischen Kortex ausgehende Startreaktionen oder vom Hypothalamus ausgelöste Verhaltensänderungen die Atmung stimulieren.

MERKE

Jeder genügend starke Reiz aus der Peripherie kann die Atmung beeinflussen.

Parallelität zum Sympathikus Die respiratorischen Neurone werden über den Tonus der Formatio reticularis aktiviert, der gleichen Struktur, in der auch der zentrale Sympathikus seinen Ursprung nimmt. Wenn also über einen erhöhten Sympathikotonus das Herz zu vermehrter Arbeit angetrieben wird und ein erhöhtes Herzminutenvolumen fördert, wird gleichzeitig und automatisch auch ein erhöhtes Atemzeitvolumen erzeugt. Und wie der Sympathikus im Kreislauf für die bedarfsgerechte Verteilung des erhöhten Blutstroms sorgt, indem er den peripheren Gefäßwiderstand beeinflusst, erleichtert er auch die erhöhte Ventilation, indem er den Atemwegswiderstand herabsetzt: Die Tracheal- und insbesondere die Bronchialmuskulatur sind mit adrenergen β_2-Rezeptoren besetzt (➤ Abb. 9.15). Deren Stimulation führt zu einer Erschlaffung der glatten Muskulatur mit einer Erweiterung der Bronchien (die parasympathische Innervation der glatten Atemwegsmuskulatur wirkt der sympathischen entgegen; so bewirkt Acetylcholin eine Kontraktion der glatten Atemwegsmuskulatur und damit eine Konstriktion der Atemwege). Auf diese Weise sind die Funktionen der Versorgungsorgane Atmung, Herz und Kreislauf so aufeinander abgestimmt, dass möglichst ökonomisch mit geringstmöglichem Mehraufwand an Organarbeit das Regulationsziel der ausreichenden O_2-Versorgung erreicht wird.

Klinik β_2-Agonisten

Die Inhalation von β_2-Agonisten führt zu einer Dilatation der Bronchien. Dieser Effekt lässt sich therapeutisch nutzen, um Obstruktionen der Atemwege, z.B. im Fall des Asthma bronchiale, akut zu behandeln (➤ Abb. 9.15).

MERKE

Die Aktivität der respiratorischen Neurone verläuft parallel mit dem Aktivitätszustand des Sympathikus.

Chemische Kontrolle der Atmung

Regelgrößen Die arteriellen Werte von P_{O_2}, P_{CO_2} und pH können bei Abweichung von ihrem Normalwert über spezifische Chemorezeptoren die Ventilation so beeinflussen, dass der für die Stoffwechselprozesse optimale Zustand wiederhergestellt wird. Besonders empfindlich spricht die Ventilation auf eine Zunahme des arteriellen P_{CO_2} an (**CO_2-Antwortkurve** = hyperkapnische Atemantwort, ➤ Abb. 9.32). Während bei schwerer körperlicher Arbeit oder durch willkürliche Ventilationssteigerung durchaus Werte von 120–150 l/min beobachtet werden können, erreicht die CO_2-stimulierte Atmung bei etwa 75 l/min ein Maximum. Noch höhere CO_2-Konzentrationen in der Inspirationsluft wirken sich lähmend auf die Atmungsneurone aus.

Die **pH-Antwortkurve** und die **O2-Antwortkurve** (hypoxische Atemantwort) zeigen, dass die Atmung auf diese Stimuli sehr viel träger anspricht. Zum Teil liegt dies daran, dass durch die ausgelöste Hyperventilation vermehrt CO_2 abgeatmet wird und durch die entsprechende Hypokapnie der CO_2-Antrieb ausgeschaltet ist (➤ Abb. 9.32). Im Bereich des normalen alveolären O_2-Drucks ist die O_2-Antwortkurve sehr flach, was durch die geringe Steigung der O_2-Bindungskurve

(➤ Kap. 9.5) auch verständlich ist. Somit ist O_2 als effizienter Regulator unserer Atmung erst in größeren Höhen (s. u.) oder bei bestimmten Lungenerkrankungen (s. u.) wirksam.

MERKE

P_{O_2}, P_{CO_2} und pH sind die von der Atmung regulierten Größen. Sie werden von der Ventilation möglichst konstant auf dem für den Stoffwechsel günstigsten Wert gehalten. Die Atmung reagiert besonders empfindlich auf einen steigenden P_{CO_2}, während ein abweichender P_{O_2} die Atmung unter Normalbedingungen kaum reguliert. Als Hypokapnie wird ein verminderter arterieller CO_2-Partialdruck bezeichnet. Ein erhöhter arterieller CO_2-Partialdruck entspricht einer Hyperkapnie.

140 Animation: Atmung – Rhythmogenese

Chemorezeptoren Die chemischen Einflüsse auf die Atmung werden über periphere und zentrale Chemorezeptoren vermittelt:

- Die **peripheren Chemorezeptoren** sitzen im Glomus caroticum beidseits im Bereich der Karotisgabel, also im Teilungsgebiet der A. carotis communis sowie im Aortenbogen. Es handelt sich um reich durchblutete Paraganglien, die ihre Afferenzen über den N. glossopharyngeus bzw. N. vagus dem Hirnstamm zuleiten. In den Afferenzen steigt die Frequenz von Aktionspotenzialen, wenn der arterielle PO_2 steigt. Auch eine Zunahme des arteriellen P_CO_2 und eine Abnahme des pH-Werts erhöhen die Impulsfrequenz, wenngleich in geringerem Ausmaß. Ihr Einfluss auf die Atmung wird weit stärker über zentrale Chemorezeptoren vermittelt.
- **Zentrale Chemorezeptoren** finden sich an der ventralen Oberfläche der Medulla oblongata in der Nähe der respiratorischen Neurone (➤ Abb. 9.33). Es ist anzunehmen, dass es dort nur eine Spezies von Rezeptoren gibt und die unterschiedliche Empfindlichkeit gegenüber CO_2 und H^+ auf deren unterschiedlichem Zugang zu der Rezeptorregion beruht. Während H^+ auf direktem Wege die Blut-Hirn-Schranke nur erschwert passieren kann, diffundiert CO_2 sehr leicht aus dem Blut in Gehirn und Liquor. Dort kann es dann über Bildung von H^+ seine Wirkung auf die H^+-sensiblen Chemorezeptoren ausüben.

Klinik Hypoxie als Atemantrieb

Durch die pH-vermittelte Wirkung des CO_2-Drucks auf die Atemtätigkeit wird auch verständlich, dass bei länger dauernden Erhöhungen des CO_2-Drucks die Empfindlichkeit der Rezeptoren abnehmen kann, sobald es zu einer metabolischen Kompensation und einer Erhöhung der Bicarbonatkonzentration in Blut und Liquor gekommen ist (s. a. ➤ Kap. 11). Diese Situation findet man bei bestimmten Formen der chronischen Bronchitis („blue bloater"), wo die Hypoxie zur bestimmenden Triebkraft für die Atmung werden kann.

Die Bedeutung der Chemorezeptoren wird immer dann offenbar, wenn durch pathologische Veränderungen (z. B. metaboli-

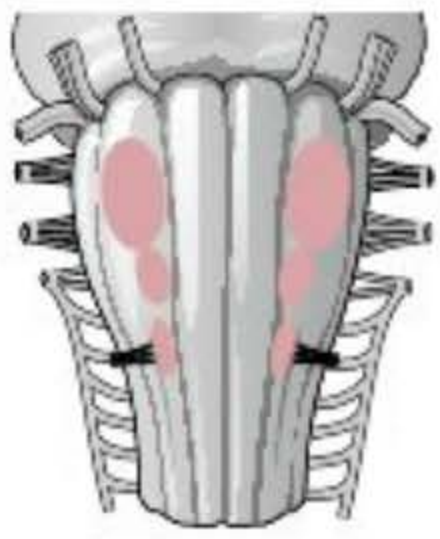


Abb. 9.33 Lage der zentralen Chemorezeptoren in der Medulla oblongata.

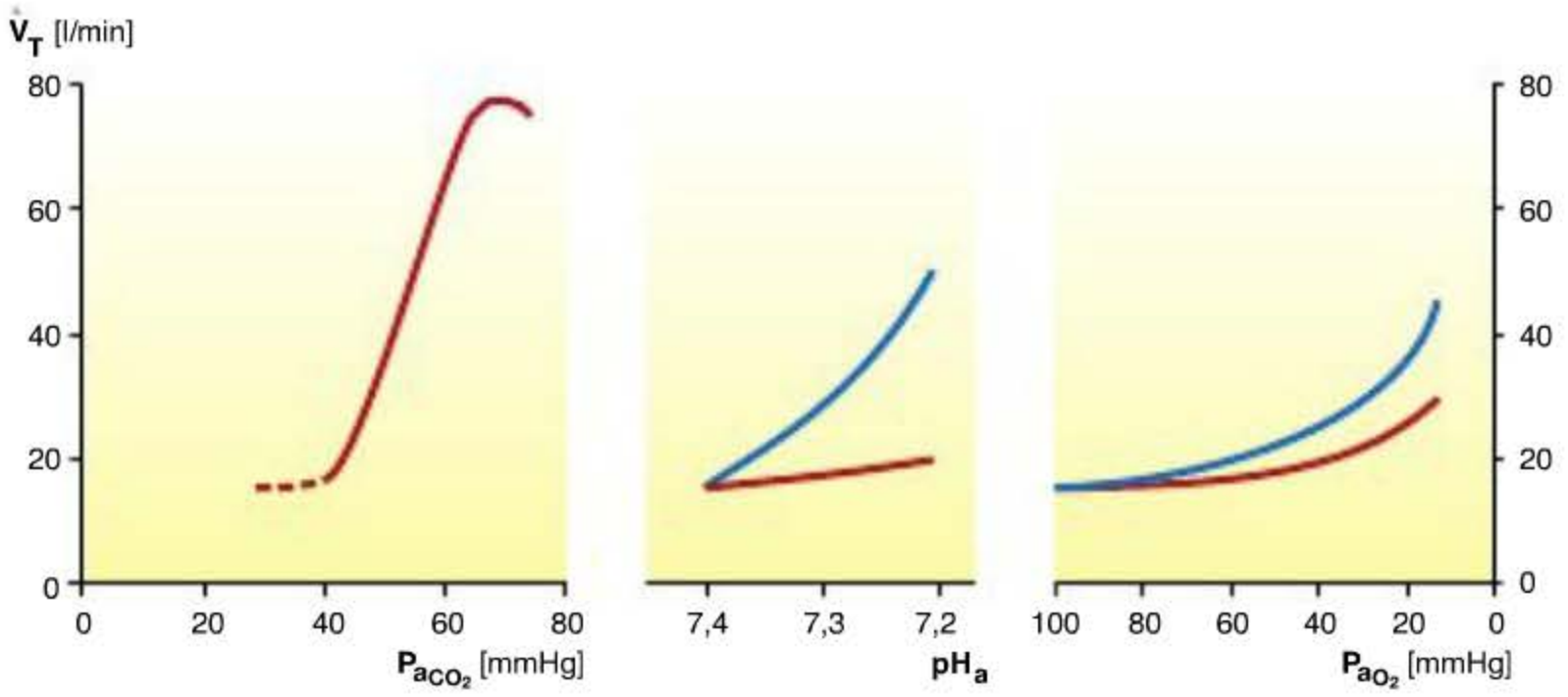


Abb. 9.32 Ventilationsantwortkurven bei Änderung des arteriellen Kohlendioxid- und Sauerstoffpartialdrucks sowie des arteriellen pH. Bei pH und P_{aO_2} bewirkt die gesteigerte Ventilation normalerweise, dass mehr CO_2 abgeatmet wird und dadurch der Atemantrieb wieder gesenkt wird (rote Kurve). Hält man im Experiment den CO_2-Druck konstant, ist sowohl für O_2 als auch für H^+-Ionen eine stärkere Ventilationssteigerung zu sehen.

sche Azidose) oder äußere Umstände (z.B. erhöhte Drücke beim Tauchen oder erniedrigte Partialdrücke in großen Höhen) Störungen auftreten.

Klinik Störungen des Atemrhythmus

Eine zwar regelmäßige, aber **abgeflachte Atmung** kann nach einer Gehirnerschütterung auftreten. Eine **frequente, oberflächliche Atmung** ist bei Herzinsuffizienz und Lungenödem, aber auch bei Fieber zu beobachten. Eine vertiefte und beschleunigte Atmung, die sog. **Kußmaul-Atmung** (➔ Abb. 9.34), ist typisch für eine metabolische Azidose etwa bei diabetischem Koma oder infolge einer Niereninsuffizienz. Als **Cheyne-Stokes-Atmung** bezeichnet man einen Atemtyp mit periodisch anschwellenden und abfallenden Atembewegungen. Er kann in leichter Form im normalen Schlaf auftreten oder bei Höhenaufenthalt. In stärkerer Ausprägung kann er Begleitsymptom einer chronisch arteriellen Hypoxie bei Herzerkrankungen sein oder zuweilen bei Schlaganfällen oder bei im ZNS angreifenden Vergiftungen auftreten. Hirnschädigungen im Bereich des Stammhirns können auch eine **ataktische Atmung** oder **Biot-Atmung** mit zeitweise aussetzender Atmung bei unregelmäßiger Frequenz und Atemtiefe hervorrufen. Bei Störungen in der Medulla oblongata und dem Pons kann eine **Apneusis** auftreten mit abnorm verlängerten Inspirationsphasen. Sie ist auch bei Sterbenden in der Agonie zu beobachten. Häufiger ist dann allerdings eine sog. **Schnappatmung** oder **Gasping** mit kurzen, schnellen Inspirationen zwischen immer länger werdenden exspiratorischen Pausen, bis dann die **terminale Apnoe** (Atemstillstand) eintritt.

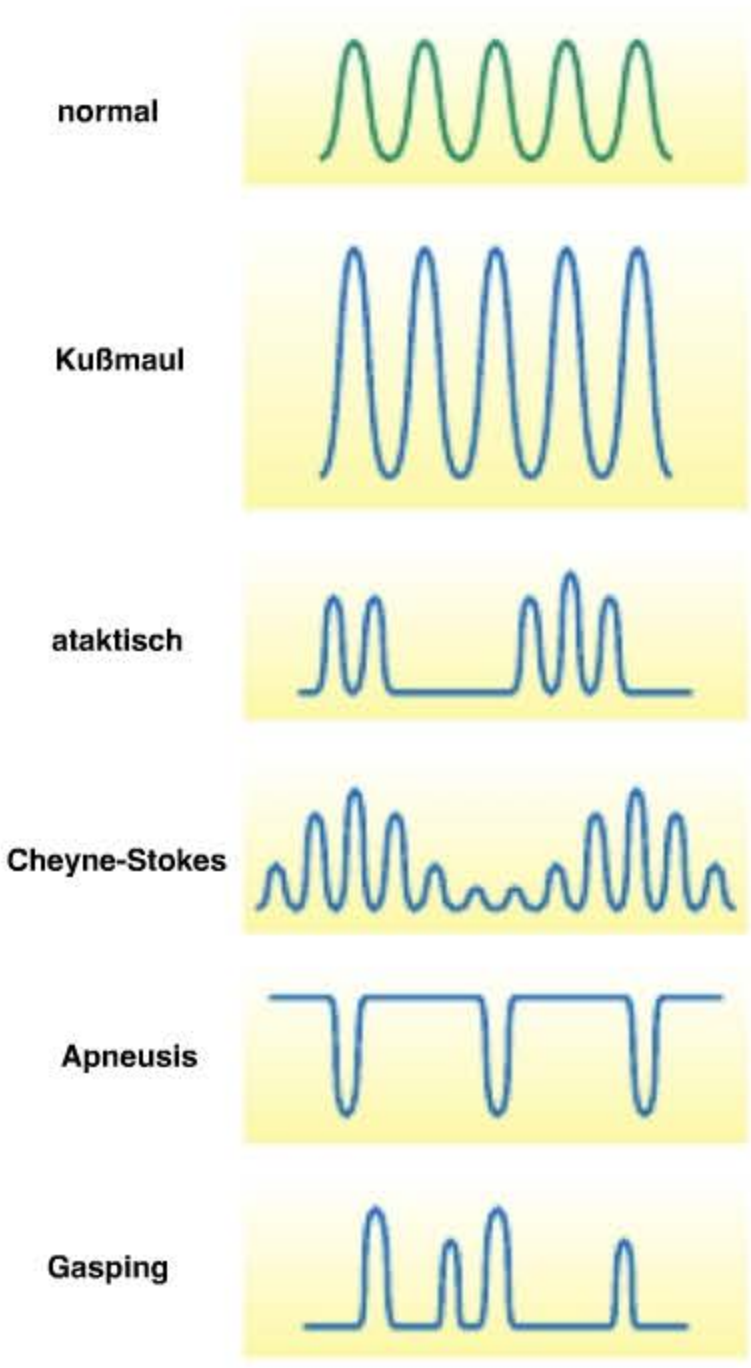


Abb. 9.34 Krankhafte Atmungsformen im Vergleich zur Normalatmung.

9.6.2 Atmung unter bestimmten Bedingungen

Atmung im Schlaf

Vor allem während des REM-Schlafs (➔ Kap. 5.2) treten erhebliche Atemschwankungen auf, die von mehr oder weniger langen respiratorischen Pausen mit entsprechenden Änderungen der Gasdrücke begleitet sein können (➔ Tab. 9.3). Diese Veränderungen sind einerseits die Folge einer direkten Wirkung des REM-Schlafs auf das Atemzentrum, andererseits eines erhöhten Widerstands der oberen Atemwege, da diese durch den Tonusverlust der quergestreiften Muskulatur (Dilatatoren des Eingangs der oberen Atemwege) während des REM-Schlafs nicht mehr ausreichend offen gehalten werden. Die Atemschwankungen ermöglichen es, durch Bestimmung des endexspiratorischen CO_2-Werts die Schlaftiefe zu ermitteln (➔ Kap. 5.2).

Klinik Schlafapnoe

Bei manchen Menschen kommt es durch diese Obstruktion zu erheblichen Schlafstörungen, die sich in exzessiver Tagesmüdigkeit manifestieren können („obstruktive Schlafapnoe"). Bei

Tab. 9.3 Atmungsparameter während des Schlafs. V_T = Atemvolumen, V_A = alveoläre Ventilation, P_{aO_2}/P_{aCO_2} = arterielle Sauerstoff- bzw. Kohlendioxidkonzentration, (N)REM= (Non) Rapid Eye Movement.

Parameter	REM-Schlaf	NREM-Schlaf
Atemrhythmus	unregelmäßig, mit oder ohne Apnoe	periodisch, regelmäßig
P_{aO_2}	↓↓	↓ (3–10 mmHg)
P_{aCO_2}	↑↑	↑ (2–8 mmHg)
$\dot{V}_A$	↓↓	↓
V_T	↓↓	↓
hypoxische Atemantwort	↓↓	↓
hyperkapnische Atemantwort	↓↓	↓
O_2-Verbrauch	↓	↓↓ (15–25%)
Widerstand der oberen Atemwege	↑↑	↑

Patienten, die bereits bei Tag hypoxisch sind, können REM-Schlaf-assoziierte apnoische Phasen aufgrund der Beschaffenheit der O_2-Bindungskurve zu einer bedrohlichen Desaturierung des Hämoglobins führen (➤ Abb. 9.35).

Atmung bei Überdruck

Je höher der Partialdruck in der Inspirationsluft, umso mehr Gas wird physikalisch in den Körperflüssigkeiten gelöst. Bei sehr hohen Partialdrücken bekommen die in der Luft enthaltenen Gase toxische Eigenschaften.

Druckänderungen beim Tauchen Taucht man ohne Hilfsmittel mit angehaltener Luft, dann ist bei 10 m Wassertiefe der Druck doppelt so hoch wie der Atmosphärendruck (➤ Abb. 9.36, unten). Während des **Tiefertauchens** wird die Lunge also komprimiert. Für den PO_2 bedeutet das fast keine Veränderung in der Alveolarluft, weil das, was an Sauerstoff aus der Lunge in das Blut aufgenommen wird, im Hinblick auf den P_{O_2} durch die Druckzunahme in der Lunge etwa ausgeglichen wird. Die zunehmende O_2-Verarmung des Tauchers ist daher in dieser Phase über die O_2-empfindlichen Chemorezeptoren nicht zu registrieren. Der P_{CO_2} hingegen erreicht durch die Kompression der Lunge sowie die weiterlaufende CO_2-Produktion sehr schnell Werte, die entsprechend der CO_2-Antwortkurve über die CO_2-Rezeptoren einen starken Drang zum Atmen und damit zum Auftauchen auslösen. Beim **Auftauchen** wird die Lunge dekomprimiert, und der alveoläre P_{O_2} sinkt rapide ab, sodass kein Sauerstoff mehr ins Blut aufgenommen werden kann. Hierdurch und durch den O_2-Verbrauch fällt der arterielle P_{O_2} stark ab, was gerade noch tolerierbar ist, wenn die Wasseroberfläche rechtzeitig erreicht wird.

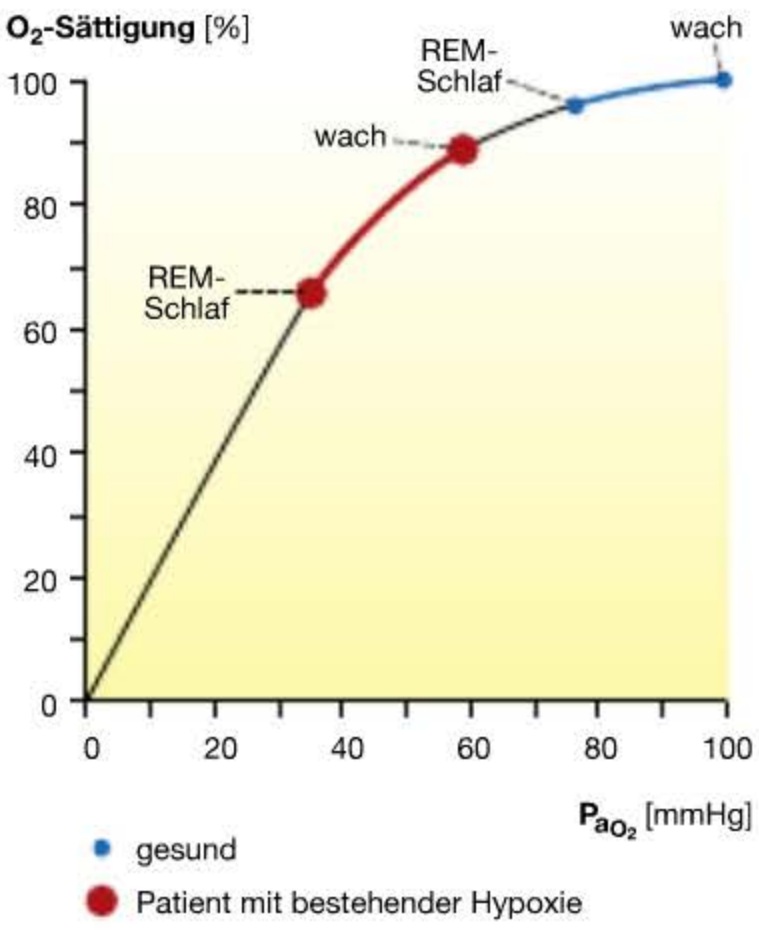


Abb. 9.35 Sauerstoffsättigung im REM-Schlaf bei einem gesunden und einem hypoxischen Probanden.

Hyperventilation vor Tauchgang In eine kritische Situation kann ein Taucher aber dann kommen, wenn er vor dem Tauchgang stark hyperventiliert und zudem noch mit einem vergrößerten Inspirationsvolumen taucht (➤ Abb. 9.36, oben). Er kann dann zwar längere Zeit unter Wasser bleiben, weil durch den Kompressionseffekt eine verlängerte O_2-Aufnahme gefördert wird und durch die vorherige Absenkung des P_CO_2 auch die CO_2-Rezeptoren später ansprechen. Kommt von diesen aber schließlich das Signal zum Atmen und damit Auftauchen, dann kann die O_2-Verarmung schon so weit fortgeschritten sein, dass durch die Dekompression beim Auftauchen aufgrund des abrupt abfallenden P_{O_2} in Alveolarraum und arteriellem Blut die zerebrale O_2-Versorgung unterbrochen wird. Der Taucher kann vor Erreichen der Wasseroberfläche ohnmächtig werden und ertrinken.

Tauchen mit Tauchgeräten Der intrapulmonale Druck wird durch die Inspiration von Luft aus Druckflaschen jeweils auf dem Niveau des umgebenden Wasserdrucks gehalten. Enthalten die Druckflaschen normal zusammengesetzte Luft, dann sollte die Tauchtiefe auf 40 m begrenzt bleiben, da bei weiterer Erhöhung des Stickstoffpartialdrucks der Stickstoff narkotische Eigenschaften bekommt, die zunächst zum „Tiefenrausch" und dann zum Koma führen.

Klinik Caissonkrankheit

Taucht man oberhalb der kritischen Tiefe von 40 m, dafür aber längere Zeit (Froschmänner, Sporttaucher), dann ist zu beach-

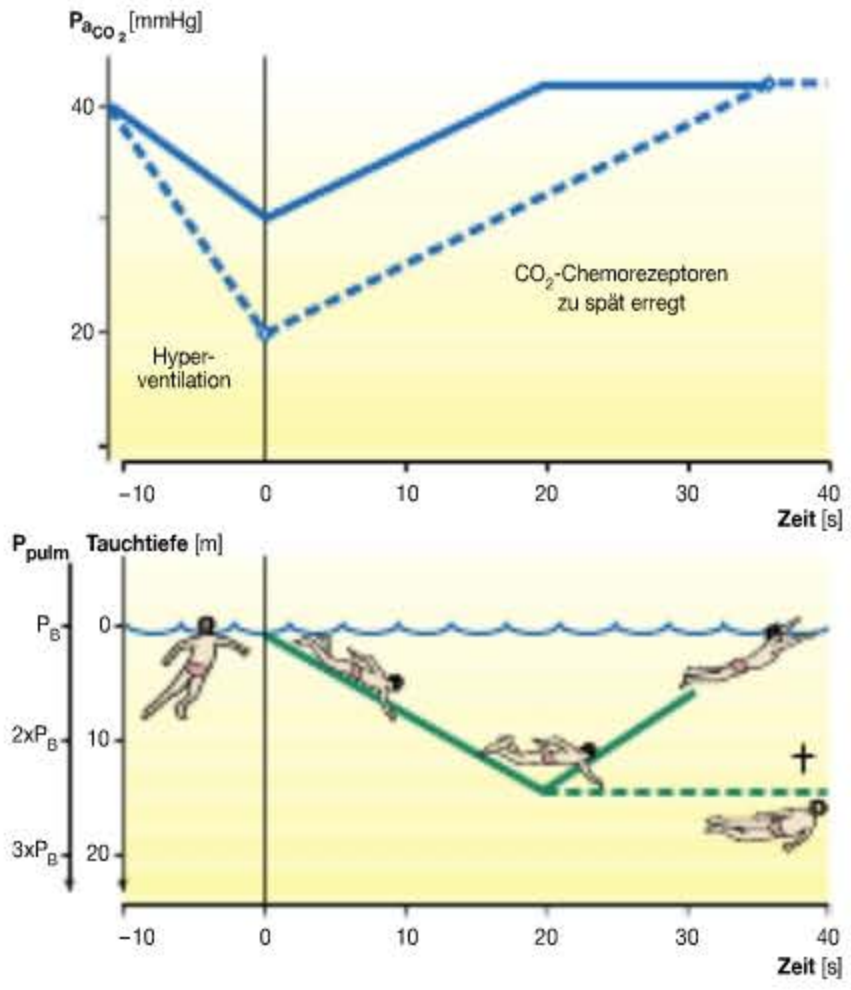


Abb. 9.36 Tieftauchen mit Atemanhalten. Bei zu starker Hyperventilation vor dem Tauchen (gestrichelte Linien) wird der kritische P_{aCO_2}, der das empfindlichste Signal für das rechtzeitige Auftauchen darstellt, zu spät erreicht. P_B = Barometerdruck, P_{pulm} = intrapulmonaler Druck.

ten, dass durch den erhöhten Druck proportional mehr N_2 im Blut und im Gewebe gelöst wird. Deshalb muss jeder Tauchgang zeitlich begrenzt sein. Beim Auftauchen wird N_2 mit abnehmendem Druck aus seiner Lösung freigesetzt. Taucht man nicht langsam und stufenweise auf, sammeln sich schmerzhafte Gasblasen in Gewebe und Gelenkhöhlen, und es kommt durch Verlegen kleiner Blutgefäße zu Gasembolien. Auch können Gasblasen in der Schädelkalotte zu Hirndrucksymptomen führen. Dieser Zustand wird Caissonkrankheit genannt, nach einem Senkkasten, mit dessen Hilfe früher Hafen- und Brückenfundamentierungen durchgeführt wurden. Dabei wurde der Druck in dem Kasten durch Pressluft etwas über dem Umgebungsdruck des Wassers gehalten und der Kasten dadurch wasserfrei gemacht.

O_2-Vergiftung

Auch der lebenswichtige Sauerstoff kann zu einem Gift werden, wenn er längere Zeit mit erhöhtem Partialdruck eingeatmet wird. Schon mit reiner O_2-Atmung bei normalem Druck und schneller noch bei Überdruckbedingungen in Druckkammern (hyperbare O_2-Therapie) werden zahlreiche Enzyme des oxidativen Stoffwechsels gehemmt. Symptome der sich einstellenden O_2-Vergiftung sind u. a. Schwindel, Verwirrung, Zittern, Tachykardie, Krämpfe.

Atmung in großen Höhen

Anpassung durch Hyperventilation Mit zunehmender Höhe nimmt der Barometerdruck alle 5500 m um etwa die Hälfte ab und damit auch der Partialdruck der Atemgase. Sinkt der P_{AO_2} von seinem Wert in Meereshöhe (100 mmHg = 13,3 kPa; ➤ Kap. 9.1) auf unter 33 mmHg ab, wird die sog. **kritische Hypoxieschwelle** unterschritten. Bei normaler Ventilation wäre dieser Wert bei etwa 4000 m erreicht. Durch die über O_2-Chemorezeptoren ausgelöste Hyperventilation wird jedoch der P_{AO_2} auf einem höheren Wert gehalten, bis etwa bei 7000 m der sog. Höhengewinn ausgeschöpft ist.

In noch größerer Höhe ist ein Aufenthalt nur kurzfristig und unter stetigem Abbau der Körperfunktionen möglich. Wird reiner O_2 geatmet und damit der P_{IO2} gleich dem jeweiligen Barometerdruck gehalten, liegt die kritische Schwelle bei 12 000 m bzw. unter Ausnutzung einer Hyperventilation bei ca. 14 000 m. Unter dieser Grenze muss die Flughöhe bleiben, damit bei einem Druckabfall in der Flugzeugkabine ein Überleben mithilfe der Sauerstoffmasken möglich ist.

Anpassung durch besseren O_2-Transport Neben der Hyperventilation ist der Organismus bemüht, auch den O_2-Transport im Blut zu verbessern. Es kommt dabei nicht nur zu einer Erhöhung des Herzminutenvolumens, sondern auch zu einer Hämoglobinvermehrung bis zu 25%. Im einzelnen Erythrozyten kann jedoch die Hb-Menge kaum erhöht werden, und auch das Blutvolumen lässt sich insgesamt nur sehr begrenzt vergrößern. Daher wird der **Hämatokrit so weit gesteigert** (Erhöhung der Erythropoese), wie es die Belastbarkeit von Herz und Kreislauf bei der damit verbundenen Viskositätszunahme des Blutes erlaubt.

Durch den vermehrten Hb-Gehalt kann trotz vermindertem P_{AO_2} gleich viel oder sogar mehr Sauerstoff in das Blut aufgenommen werden. Allerdings kommt es dadurch zu einer **Linksverschiebung der O_2-Dissoziationskurve,** die durch die Hyperventilation über den Bohr-Effekt noch verstärkt wird (➤ Abb. 9.37).

Trotz der Hb-Vermehrung stünde dadurch weniger Sauerstoff für das Gewebe zur Verfügung. Der Organismus löst dieses Problem, indem die Glykolyse in den Erythrozyten vermehrt auf den Shuntweg mit Produktion von 2,3-Diphosphoglycerat umgeleitet wird (➤ Kap. 9.5). Die erhöhte 2,3-DPG-Konzentration aber reduziert die O_2-Affinität des Hb und verschiebt dadurch die **O_2-Bindungskurve wieder nach rechts** bis etwa in den normalen Bereich. Dadurch kann einerseits die durch Hb-Vermehrung vergrößerte O_2-Kapazität zur O_2-Aufnahme in der Lunge ausgenutzt und zum anderen der Sauerstoff im Gewebe ausreichend gut entkoppelt werden.

MERKE

Kurzfristig passt sich der Organismus dem abnehmenden P_{O_2} an, indem er Ventilation und Herzminutenvolumen steigert. Längerfristig erhöhen sich das Blutvolumen und die Konzentration von Hämoglobin und 2,3-Diphosphoglycerat in den Erythrozyten.

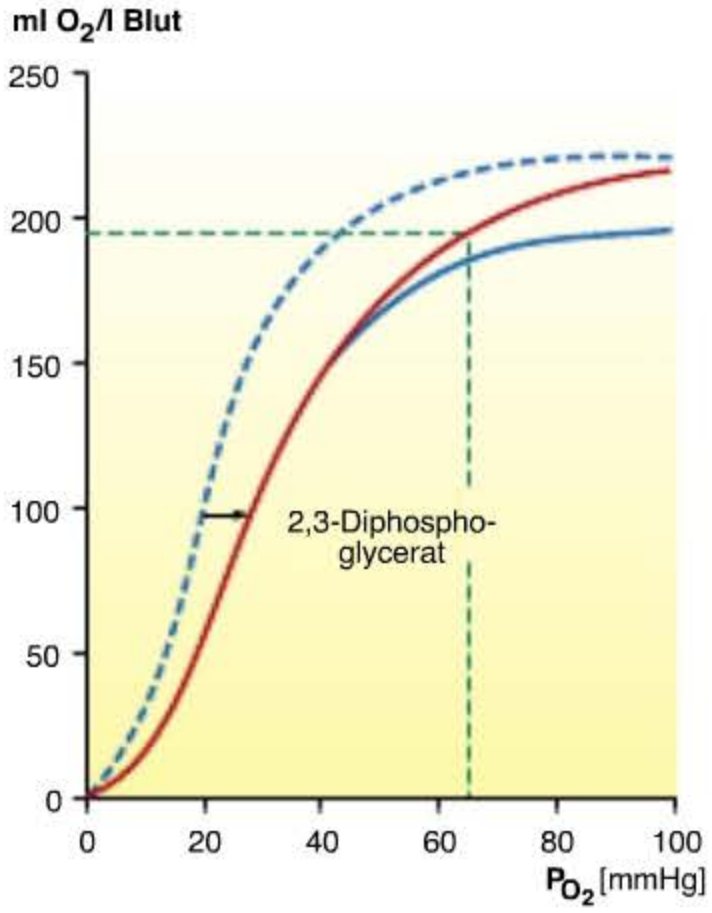


Abb. 9.37 Verschiebung der O_2-Bindungskurve bei Anpassung an große Höhen. Durch Erhöhung der maximalen O_2-Kapazität infolge Hb-Vermehrung und durch den Bohr-Effekt infolge Hyperventilation würde die O_2-Bindungskurve (blau) nach links verschoben (blau gestrichelt). Eine gleichzeitige 2,3-DPG-Zunahme verschiebt die Kurve aber nach rechts, sodass die rote Kurve resultiert. Die grün gestrichelten Linien geben die Verhältnisse in etwa 3000 m Höhe an.

141 Fall: Atmungsregulation: Hypoxie und Hyperkapnie

Klinik Symptome in großen Höhen

Hyperventilationstetanie Die Folgen des erhöhten Atemantriebs durch die Stimulation der O_2-Chemorezeptoren können durch eine willkürliche Hyperventilation, die bei sensiblen Personen auch in Stresszuständen auftreten kann, imitiert werden. Es kommt dabei zu einer respiratorischen Alkalose (➤ Kap. 11.3), wodurch Ca^{2+}-Ionen leichter an Plasmaproteine binden und somit die freie Ca^{2+}-Konzentration abnimmt. Das Resultat sind bei starker Hyperventilation eine erhöhte neuromuskuläre Erregbarkeit und Neigung zu Krämpfen (sog. Hyperventilationstetanie, „Pfötchenstellung" der Hände). Sie ist einfach zu beheben, indem die eigene Exspirationsluft wieder inspiriert wird (z. B. Totraumvergrößerung durch CO_2-Rückatmung aus einer Tüte).

Kopfschmerzen Die durch den P_{CO_2}-Abfall und den pH-Anstieg verursachte Kontraktion der Hirngefäße ist vermutlich für Kopfschmerzen und Schlafstörungen in höheren alpinen Regionen verantwortlich. Diese Symptome verschwinden nach renaler Kompensation der respiratorischen Alkalose (➤ Kap. 11.3).

9.7 Ausblick

Im Gegensatz zu anderen Organen, in denen man kleinste funktionelle Einheiten isolieren und untersuchen kann (z.B. einzelne Nierentubuli), ist die Lunge durch ihre vernetzte Struktur schwer in einzelne Teile zerlegbar. Zahlreiche Untersuchungen werden deshalb an kultivierten Zellen in vitro durchgeführt. Dabei bleiben aber wesentliche Aspekte über zelluläre Funktionen und deren Wechselwirkungen mit anderen Zellen in vivo verborgen. Herausforderungen für die Zukunft liegen einerseits in der Entwicklung von Miniaturtechnologien („Nanotechnologie"), mit denen man bis zu den Alveolen vordringen kann, andererseits in verbesserten Zellkulturtechniken („künstlicher Alveolus"), bei denen isolierte Lungenzellen ihre natürliche Funktion beibehalten.

ZUSAMMENFASSUNG

Atmung und Atemgase

Atmung umfasst den konvektiven Transport der Atemgase zu den terminalen Atemwegen und zurück, den diffusiblen Ausgleich der Atemgaspartialdrücke zwischen Luft und Blut in den Alveolen, den konvektiven Atemgastransport durch die Blutströmung sowie den diffusiblen Transport zwischen Kapillarblut und Ort des O_2-Verbrauchs, den Mitochondrien der Körperzellen. Der fraktionelle Anteil von O_2 in der Einatemluft (F_{IO_2}) beträgt $F_{Gas} = 0{,}21$, woraus sich nach dem Dalton-Gesetz ein Partialdruck bei einem normalen Barometerdruck von $P_B = 760$ mmHg für O_2 von $P_{O_2} = 160$ mmHg errechnet ($P_{Gas} = P_B \times F_{Gas}$). Innerhalb der Lunge reduziert sich der P_{O_2} aufgrund des Wasserdampfdrucks gemäß: $P_{IO_2} = (P_B - P_{H_2O}) \times F_{IO_2}$. In den Alveolen werden die Atemgaspartialdrücke zwischen Alveolarluft und kapillärem Alveolarblut normalerweise vollständig durch Diffusion gemäß dem Fick'schen Diffusionsgesetz ausgeglichen. Aufgrund von Ventilations-Perfusions-Inhomogenitäten und physiologischen Shunts ist der arterielle PO_2 geringer als der alveoläre. Zur Bestimmung der Lungendiffusionskapazität (D_L) wird üblicherweise die Aufnahme des diffusionslimitierten CO herangezogen ($D_{LCO} = \dot{V}_{CO}/\Delta P_{CO}$). Die O_2-Aufnahme ist dagegen perfusionslimitiert.

Atemmechanik und -volumina

Bei entspannter Körperhaltung („Atemruhelage") sind die elastischen Kräfte von Thorax und Lungen im Gleichgewicht und das Lungenvolumen entspricht der **funktionellen Residualkapazität.** Es setzt sich zusammen aus Residualvolumen und exspiratorischem Reservevolumen. Die elastischen Retraktionskräfte der Lunge entstehen einerseits durch ihren hohen Gehalt an Elastin- und Kollagenfasern, andererseits durch die Oberflächenspannung in den Alveolen. Sie erzeugen einen Unterdruck in Thorax und Pleuraspalt (intrathorakaler bzw. intrapleuraler Druck). Die Inspiration ist also ein aktiver Vorgang, der Muskelkraft erfordert. Ein Maß für die Leichtigkeit der Lungendehnung ist die **Compliance** ($\Delta V/\Delta P$). Die Compliance beeinflusst wesentlich die Gleichgewichtslage des Atemapparats. Bei einer erniedrigten Compliance (Lungenfibrose, Surfactantmangel, z. B. beim Neugeborenenatemnotsyndrom) beobachtet man eine restriktive Lungenfunktionsstörung, die sich in einer Verringerung der statischen Lungenvolumina manifestiert (messbar mit der Spirometrie). Das Residualvolumen kann mithilfe der Indikatorverdünnungsmethode oder der Ganzkörperplethysmographie bestimmt werden. Bei einer erhöhten Lungencompliance (Emphysem) kommt es zu einer Weitstellung des Atemapparats.

Neben diesen statischen Faktoren spielen dynamische Faktoren, die als „viskose Atemwiderstände" zusammengefasst werden, eine Rolle in der Atemmechanik. Hauptanteil (> 90%) daran hat der **Strömungswiderstand** (R = „Resistance"), indem gilt: $\dot{V} = \Delta P/R$, wobei $\dot{V}$ der Luftstrom ist und ΔP dem intrapulmonalen Druck entspricht. Nach dem Hagen-Poiseuille-Gesetz bestimmt hauptsächlich der Radius der Atemwegssegmente den Strömungswiderstand. Eine Erhöhung des Strömungswiderstandes führt zu obstruktiven Ventilationsstörungen, die z. B. mithilfe des Tiffeneau-Tests diagnostiziert werden können. Obstruktive Ventilationsstörungen können mehrere Ursachen haben: eine Kontraktion der Bronchialmuskulatur, eine Mukosaschwellung und vermehrte Mucusfreisetzung, ein Verlust an elastischen Fasern (z. B. bei einem Emphysem) oder eine Störung des mukozilliären Transports (z. B. im Fall einer zystischen Fibrose, CFTR).

Ventilation und Perfusion

Eine wesentliche Voraussetzung für einen effizienten Gasaustausch in den Lungen ist das **Ventilations-Perfusions-Verhältnis** ($\dot{V}_A/\dot{Q}$). Da das gesamte ausgeatmete CO_2 aus den Alveolen kommt, kann die alveoläre Ventilation ($\dot{V}_A$) aus der CO_2-Abgabe ($\dot{V}_{CO_2}$) und der endexspiratorischen CO_2-Konzentration (F_{ACO_2}) errechnet werden: $\dot{V}_A = \dot{V}_{CO_2}/F_{ACO_2}$. Der arterielle CO_2-Druck (P_{aCO_2}) ist proportional zum Quotienten $\dot{V}_{CO_2}/\dot{V}_A$. Da die Lungenperfusion ($\dot{Q}$) weitgehend druckpassiv ist (Mitteldruck ca. 15 mmHg = 2 kPa), nimmt $\dot{Q}$ bei aufrechter Körperhaltung infolge des zunehmenden hydrostatischen Drucks von der Lungenspitze zur Lungenbasis stark zu. Obwohl auch $\dot{V}_A$ in den unteren Lungenabschnitten höher ist als in den oberen, ist dennoch $\dot{V}_A/\dot{Q}$ in den unteren Lungenabschnitten niedrig (< 1) und steigt nach oben an (> 1). Areale mit einem sehr hohen $\dot{V}_A/\dot{Q}$-Verhältnis (> 1) gehören zum funktionellen Totraum (V_D). Die Totraumventilation kann mit der Bohr-Formel errechnet werden: $V_D = V_T \times (F_{ACO_2} - F_{ECO_2})/F_{ACO_2}$. Areale mit einem sehr niedrigen $\dot{V}_A/\dot{Q}$-Verhältnis (< 1, z. B. bei obstruktiven Ventilationsstörungen) haben zur Folge, dass gemischtvenöses Blut ohne Luftkontakt dem arteriellen Blut zugeführt wird. Es kann dadurch eine Hypoxämie (verminderter P_{aO_2}) bzw. Zyanose entstehen. Um zu großen $\dot{V}_A/\dot{Q}$-Missverhältnissen entgegenzusteuern, existiert der **Euler-Liljestrand-Mechanismus,** bei

dem $\dot{Q}$ in schlecht belüfteten Arealen (niedriger P_{AO_2}) gedrosselt wird. Pathophysiologische Bedeutung hat dieser Mechanismus im Rahmen des sog. Höhenlungenödems.

Atemgastransport

Die im Plasma physikalisch gelöste O_2-Konzentration (berechnet nach dem Henry-Gesetz: $C_{Gas} = \alpha_{Gas} \times P_{Gas}$, wobei α = „Löslichkeitskoeffizient") ist etwa 100-mal kleiner als die von Luft, sodass zur Herstellung einer annähernd identischen O_2-Konzentration zwischen Inspirationsluft und Blut von ca. 210 ml O_2/l die chemische O_2-Bindung an das Hämoglobin (Hb) zusätzlich notwendig ist. Jedes Hb-Molekül kann 4 Moleküle O_2 binden. Dies bedeutet, dass ein Gramm Hb maximal 1,34 ml O_2 binden kann **(Hüfner-Zahl).** Die O_2-Sättigung (S_{O_2}) in Prozent errechnet sich aus dem Konzentrationsverhältnis zwischen O_2-beladenem Hb (Hb_{O_2}) und dem gesamten Hb (Hb_{gesamt}): $S_{O_2} = (Hb_{O_2}/Hb_{gesamt}) \times 100$. Die Abhängigkeit der S_{O_2} vom P_{O_2} kann mit der sigmoiden **O_2-Bindungskurve** graphisch dargestellt werden. Bedingungen, wie sie im peripheren Gewebe vorherrschen (verringerter pH-Wert, erhöhter P_{aCO_2}, Bohr-Effekt, erhöhte 2,3-Diphosphoglycerat-Konzentration), begünstigen die O_2-Entkoppelung vom Hämoglobin, während in der Lunge die O_2-Aufnahme begünstigt wird.

CO_2 wird im Blut auch vorwiegend chemisch gebunden, allerdings nur zu etwa 1/20 an Hämoglobin („Carbaminobindung"), der Hauptanteil als Bicarbonat (HCO_3^-, ➤Kap. 11). Die Reaktion zwischen CO_2 und Kohlensäure läuft langsam ab, wird aber durch das Enzym Carboanhydratase in den Erythrozyten wesentlich beschleunigt. HCO_3^- entsteht also vorwiegend in den Erythrozyten in Abhängigkeit vom P_{CO_2} (C_{O_2} ist gut membranpermeabel), diese Reaktion ist nicht sättigbar, und es gibt daher auch kein HCO_3^--„Plateau". HCO_3^- kann im Austausch mit Cl^- den Erythrozyten verlassen (Hamburger-Zyklus). Entsättigtes Hb (niederer P_{O_2} im Gewebe) kann leichter H^+ binden, sodass die CO_2-Bindung sowohl in Form von HCO_3^- als auch als Carbaminobindung erleichtert ist **(Haldane-Effekt).** Bohr- und Haldane-Effekt führen zu einem steileren Verlauf der O_2- bzw. CO_2-Bindungskurven in vivo und erhöhen somit die Effizienz des Gastransports.

Atmungsregulation

In der Medulla oblongata befindet sich das **Atemzentrum,** ein Netzwerk von respiratorischen Neuronen, welche ihren Erregungsantrieb über die Formatio reticularis erhalten und einer intrinsischen Rhythmizität unterliegen. Dieser Grundrhythmus kann vielseitig modifiziert werden, z. B. durch Lungendehnungssensoren (Hering-Breuer-Reflex, v. a. beim Neugeborenen), Irritant-Sensoren des Epithels (Head-Reflex, Hemmung der Exspiration) und J-(„juxta-capillary"-)Rezeptoren, die bei Lungenödem Dyspnoe, flache Atmung bzw. Apnoe auslösen können. Zusätzlich können zahlreiche Afferenzen (z.B. Muskel-, Sehnenorgane, thermische Reize, Schmerz) und Einflüsse aus dem ZNS (z. B. Angst) die Atmung beeinflussen. Die Aktivität der respiratorischen Neurone läuft parallel mit dem Aktivitätszustand des Sympathikus (wichtiger Anpassungsmechanismus bei körperlicher Arbeit bzw. Stress). Die **chemische Kontrolle der Atmung** wird durch die arteriellen Werte von P_{O_2}, P_{CO_2} und pH vermittelt, wobei die CO_2-Antwortkurve (d. h. die Abhängigkeit des Atemzeitvolumens vom P_{CO_2}) am steilsten verläuft. Die CO_2-Antwort wird durch zentrale pH-Rezeptoren vermittelt, während die O_2-Antwort durch periphere Chemorezeptoren (Glomus caroticum) vermittelt wird. Zu **pathologischen Atemtypen** gehören z. B. die sog. Kußmaul-Atmung (bei metabolischer Azidose), die Cheyne-Stokes-Atmung (bei chronischer Hypoxie u. a.), die Biot-Atmung (ataktische Atmung bei Hirnstammschäden) und die Schnappatmung (bei Agonie). Eine unregelmäßige Atmung (apnoische Phasen) und entsprechender P_{O_2}-Abfall (P_{CO_2}-Anstieg) kommen normalerweise während des REM-Schlafs vor.

Fragen

1 Wie funktioniert der alveoläre Gasaustausch?
Denken Sie bei der Beantwortung an:
- Fick'sches Diffusionsgesetz,
- alveoläre Ventilation, Totraumventilation,
- Partialdrücke von O_2 und CO_2 in Alveolarraum und Lungenkapillaren,
- Ventilations-Perfusions-Verhältnis.

2 Auf welche Weise wird Kohlendioxid im Blut transportiert?
Denken Sie bei der Beantwortung an:
- CO_2-Bindungskurve,
- physikalische Löslichkeit des CO_2,
- Carbaminobindung,
- Bicarbonatbildung,
- Carboanhydratase,
- Hamburger-Zyklus,
- Haldane-Effekt,
- Hämoglobin als Puffer.

3 Welche Faktoren bestimmen die Ventilation?
Denken Sie bei der Beantwortung an:
- Struktur des Lungengewebes,
- Compliance,
- Surfactant,
- Strömungswiderstand,
- Hagen-Poiseuille-Gesetz,
- Lungenvolumina,
- Tiffeneau-Test,
- glatte Muskulatur.

4 Wie wird die Atmung reguliert?
Denken Sie bei der Beantwortung an:
- Atemzentrum und zentrale Beeinflussung,
- Chemorezeptoren,
- Rezeptoren der Lunge,
- Atemgase,
- pH-Wert in Blut und Liquor,
- Schlaf,
- Höhe,
- Überdruck (Tauchen).

142 IMPP-Fragen

KAPITEL

10 Niere

H. Oberleithner

10.1 Aufgaben der Nieren 480

10.2 Feinbau der Nieren 481

10.3 Nierendurchblutung 482
10.3.1 Voraussetzungen 483
10.3.2 Messung der Nierendurchblutung 484
10.3.3 Regulation der Nierendurchblutung 484

10.4 Glomeruläre Filtration 488
10.4.1 Voraussetzungen 488
10.4.2 Messung der GFR 490
10.4.3 Autoregulation der GFR 491

10.5 Tubuläre Transportmechanismen 492
10.5.1 Voraussetzungen 492
10.5.2 Funktionen von Nephronabschnitten und Sammelrohr 493
10.5.3 Harnkonzentrierung im Gegenstromsystem . . . 498
10.5.4 Diuretika 499
10.5.5 Tubulärer Transport im Einzelnen 501

10.6 Endokrine Funktionen der Niere 510
10.6.1 Lokal wirksame Hormone und Mediatoren 510
10.6.2 Systemisch zirkulierende Hormone 511

10.7 Steuerung der Nierenfunktionen 512
10.7.1 Hormone 512
10.7.2 Vegetative Innervation der Niere 514

10.8 Urämie 515

10.9 Ausblick 516

143 Audio: Niere

Kasuistik

„Hast du nicht letzte Woche noch erzählt, Peters Nieren würden gar nicht mehr ausscheiden?", fragt Uta ihre Freundin Helga beim gemeinsamen Frühstück, als die von ihrem Mann erzählt, der seit einiger Zeit wegen seiner Nieren behandelt wird. „Ja, das war vor der Operation", wiederholt Helga Peters Geschichte, „deshalb hatte ich ja den Notarzt gerufen, der Peter dann auch gleich ins Krankenhaus gebracht hat. Damals ging es Peter richtig schlecht, er konnte kaum noch Wasser lassen und hatte Luftnot, ich hatte richtig Angst um ihn. Im Krankenhaus haben sie dann festgestellt, dass Peters Blutdruck viel zu hoch war und seine Niere kaum noch funktionierte. Deshalb haben sie ihn an die Dialyse angeschlossen. Später kam dann heraus, dass die Prostata an der Nierenerkrankung schuld war, deshalb wurden dann die übermäßig gewachsenen Anteile entfernt. Und jetzt produzieren die Nieren wieder jede Menge Urin, als müssten sie sehr viel nachholen", schließt Helga ihren Bericht und nimmt sich noch eine Tasse Kaffee.

Zur gleichen Zeit ist Chefarztvisite an der Uniklinik, und Dr. Müller stellt gerade Peter K. vor: „Herr K. ist ein 60-jähriger Patient, den wir vor fünf Tagen aus dem Städtischen Krankenhaus übernommen haben. Er wurde dort wegen zunehmender Luftnot und Problemen beim Wasserlassen notfallmäßig aufgenommen. Wegen renalen Hochdrucks, Oligurie und deutlich erhöhter Nierenretentionswerte mit einem Crea > 11 mg/dl und Kalium von 6 mmol/l wurde Herr K. dialysiert und zur Weiterbehandlung zu uns verlegt. Wir haben im Ultraschall massiv gestaute Nierenbecken und als Ursache dafür eine Hyperplasie der Prostata feststellen können. Nach Prostataresektion vor drei Tagen besteht derzeit noch eine Polyurie, während die Retentionswerte langsam wieder sinken. Sobald die Normwerte erreicht sind, planen wir eine Creatinin-Clearance, und wenn die in Ordnung ist, kann Herr K. entlassen werden. Der Histologiebefund der Prostata war gutartig."

10.1 Aufgaben der Nieren

Zur Orientierung

Die Nieren kontrollieren den Wasser-, Elektrolyt- und Säure-Basen-Haushalt, scheiden Stickstoffendprodukte und Fremdstoffe aus und haben endokrine Funktionen. Sie sind stark durchblutet (1,2 l/min), haben eine hohe Filtrationsleistung (ca. 120 ml/min) und produzieren täglich ca. 0,7–1,5 l Urin. Für den Körper wichtige Bestandteile des Filtrats werden dabei im Tubulussystem zurückgehalten (resorbiert), für die Ausscheidung vorgesehene Substanzen werden in die Tubulusflüssigkeit sezerniert.
Die Nieren arbeiten „im Stillen", ihre Bedeutung wird erst dann besonders deutlich, wenn sie kurzzeitig oder im Rahmen eines chronischen Krankheitsprozesses ihre Tätigkeit vermindern oder einstellen.
Der in den Nieren produzierte Harn fließt über die Harnleiter in die Harnblase ab. Diese ist stark dehnbar – erreicht ihr Füllungsvolumen jedoch 150–500 ml, kommt es zum Harndrang.

Filtratvolumen der Nieren

In jeder Minute fließen ca. 1,2 l Blut und damit etwa 25% des Herzminutenvolumens durch die Nieren. Das bedeutet, dass das gesamte Blutvolumen alle 4–5 Minuten die Nieren passiert. In den Nierenkörperchen (Glomeruli) werden ca. 120 ml Filtrat (Primärharn) pro Minute gebildet, also ungefähr 170 Liter pro Tag. Dieses Filtratvolumen (Plasma-Ultrafiltrat) enthält ca. 1,5 kg NaCl. Im täglich produzierten Urin (1,5 l) sind aber nur noch etwa 10 g NaCl enthalten. Damit wird deutlich, dass die Nierenkanälchen (Tubuli) eine sehr große Transportarbeit leisten müssen: 99% des Filtratvolumens und die meisten seiner Bestandteile werden resorbiert. Diese Resorption (vom Tubuluslumen ins Blut) ist nicht mit der Filtration im Kapillarbett (vom Blut ins Gewebe) vergleichbar, sondern stellt einen aktiven epithelialen Transportprozess dar. Das ist auch der Hauptgrund, warum die Nieren relativ viel Sauerstoff verbrauchen (ca. 18 ml/min).

Kontroll- und Regulationsfunktionen der Nieren

Wasser- und Elektrolythaushalt Zunächst erscheint es unsinnig, dass die Nieren so viel filtrieren, nur um nachher mehr als 99% davon wieder zu resorbieren. Dieses „Vorgehen" ermöglicht es den Nieren aber, auf eine Salz- oder Wasserbelastung des Organismus adäquat zu reagieren. Beispielsweise können die Nieren ein Zuviel an Wasser oder Salz innerhalb kurzer Frist mit dem Urin ausscheiden, indem sie die Resorption minimieren. Trinkt ein Gesunder z. B. innerhalb von etwa 30 Minuten ein Volumen von 2 l, dann bildet er innerhalb von nur 1–2 Stunden ein gleich großes Urinvolumen. Für einen Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion würde eine solches Volumen zu einer bedrohlichen Kreislaufbelastung führen.

Mineralhaushalt Die renale Ausscheidung von Elektrolyten wie Ca^{2+} und Phosphat unterliegt starken Schwankungen, die den Bedürfnissen des Gesamtorganismus entsprechen. Das Ausmaß der renalen Ausscheidung wird durch hormonal kontrollierte Transportvorgänge an den Nierenkanälchen gesteuert.
Stickstoffstoffwechsel Der Urin enthält eine große Menge an stickstoffhaltigen Verbindungen. Das Hauptendprodukt des Stickstoff- oder Eiweißstoffwechsels ist Harnstoff, von dem ca. 30 g/d ausgeschieden werden.

Klinik Azotämie, Urämie
Eine hohe Filtrationsrate ist die Voraussetzung für eine entsprechend hohe Harnstoffausscheidung: Wenn die Nieren weniger filtrieren, werden auch weniger Stickstoffendprodukte ausgeschieden. Dadurch steigt die Plasmakonzentration von Stickstoffendprodukten (Harnstoff und Creatinin) an. Dieser Zustand wird Azotämie oder meist (etwas unscharf) Urämie (➢ Kap. 10.8) genannt. Fälschlicherweise wird dabei Harnstoff als Toxin bezeichnet. Doch Harnstoff selbst ist auch dann nicht toxisch, wenn die Plasmaharnstoffkonzentration auf das Fünffache der Norm ansteigt. Plasmaharnstoff und auch -creatinin sind Indikatoren der Filtrationsleistung der Nieren. Sind sie erhöht, ist zu vermuten, dass auch andere sog. harnpflichtige Substanzen im Plasma erhöht sind. Diese, wie z. B. Kalium oder Harnsäure, können schwere Störungen auslösen.

MERKE
Plasmaharnstoff und auch -creatinin sind Indikatoren der Filtrationsleistung der Nieren.

Säure-Basen-Haushalt Urin ist praktisch HCO_3^--frei und enthält eine erhebliche Menge an Protonen, die vom Säure-Basen-Status des Gesamtorganismus abhängt. Sie steigt bei Azidose und ist reduziert bei Alkalose. Die Nieren dienen somit der Regulation des Säure-Basen-Haushalts.
Ausscheidungsfunktion Viele Medikamente und Fremdstoffe werden in unveränderter Form oder nach Metabolisierung in der Leber über die Nieren ausgeschieden. Hierbei bedient sich die Niere vor allem der tubulären Sekretion, also des Transports vom Blut ins Lumen des proximalen Tubulus. Auf diese Weise können die Nieren das gesamte arterielle Blut, das in die Niere gelangt, in nur einer Passage von diesen Substanzen befreien, sodass das Nierenvenenblut praktisch vollständig „geklärt" ist.
Endokrine Funktion Schließlich ist die Niere auch ein endokrines Organ. Sie produziert lokal wirksame Hormone (z. B. Angiotensin) und Autakoide (Substanzen, die am Ort der Bildung wirken, wie z. B. Prostaglandine) und setzt zirkulierende Hormone frei (Erythropoietin, 1,25-Dihydroxycholecalciferol [Vitamin D_3], Steroide).

MERKE

Die Nieren haben folgende Aufgaben:
- Kontrolle des Wasser- und Elektrolythaushalts,
- Kontrolle des Säure-Basen-Haushalts,
- Ausscheidung von Stickstoffendprodukten,
- Ausscheidung von Fremdstoffen,
- endokrine Funktionen.

10.2 Feinbau der Nieren

Zur Orientierung

Das Nephron ist die kleinste funktionelle Einheit der Niere. Es besteht aus einem Filter, dem Glomerulus (➤ Kap. 10.4), und einem nachgeschalteten Kanälchen, dem Tubulus (➤ Kap. 10.5). Sein bizarrer Verlauf durch die Niere wird von Blutgefäßen begleitet. Zwei hintereinandergeschaltete Kapillarnetze filtern das Blut (1. Kapillarnetz = Glomerulus) und verändern seine Zusammensetzung (2. Kapillarnetz = peritubuläre Kapillaren). Durch die enge Nachbarschaft von Blutgefäß- und Tubulussystem ergibt sich eine strukturelle Einheit mit enormer funktioneller Vielfalt. Sie ist Voraussetzung für die Regulation der Körperflüssigkeiten.

Zonaler Aufbau und Strukturelemente

Die Nieren können bereits makroskopisch in Zonen eingeteilt werden: Die Rinde (Kortex) setzt sich deutlich vom Mark (Medulla) ab. Das dunklere Mark lässt sich in ein äußeres und inneres Mark unterscheiden. Das innere Mark geht am Harnpol in die Nierenpapille über (➤ Abb. 10.1a).

Nephrone Die einzelnen Funktionseinheiten der Niere werden Nephrone genannt. Jede menschliche Niere enthält etwa eine Million solcher Nephrone. Die einzelnen Nephrone bestehen aus:
- Nierenkörperchen (Glomeruli), in denen der Filtrationsprozess vonstatten geht,
- Nierenkanälchen (Tubuli), in denen der tubuläre Transport stattfindet.

Alle Nephrone ordnen sich so an, dass sie mit ihrer Längsachse zur Papillenspitze hin orientiert sind (➤ Abb. 10.1a). Dabei stehen sich die in Richtung Papille absteigenden und die in Richtung Rinde aufsteigenden Tubulusabschnitte gegenüber. Je nachdem, wo die Nierenkörperchen und Tubulusschleifen liegen, unterscheidet man oberflächliche (kortikale) und tiefe (medulläre) Nephrone:
- Bei kortikalen Nephronen reichen die Haarnadelschleifen bis an die Mark-Rinden-Grenze,
- bei tiefen Nephronen bis ins tiefe Mark bzw. in die Papille.

Nach dem Zusammenfluss vieler Nephrone in Sammelrohre münden diese im papillären Harnpol der Niere.

MERKE

Nephrone bestehen aus Glomerulus und Tubulussystem. Man unterscheidet oberflächliche (kortikale) und tiefe (medulläre) Nephrone.

Gegenstromsystem Ab- und aufsteigende Tubulusabschnitte gehen eine enge räumliche Verbindung mit dem Sammelrohr ein (➤ Abb. 10.1b). Auch die Vasa recta ordnen sich, wie ihr Name sagt, gerade und parallel zu den Tubulusabschnitten an. Alle diese Strukturen mit ihrer engen räumlichen Beziehung von ab- und aufsteigenden Flüssigkeitsströmungsrichtungen bilden zusammen das Gegenstromsystem, das der Harnkonzentrierung dient (➤ Kap. 10.5.3).

Gefäßsystem der Nieren

Kapillarsysteme Das Gefäßsystem der Nieren weicht vom allgemeinen Bauplan des Körpers ab (➤ Abb. 10.1b), weil es 2 hintereinandergeschaltete Kapillarsysteme enthält, also ein sog. Pfortadersystem ist:
- **Kapillarnetz im Glomerulus:** Aus den Aa. renales entspringen die Aa. interlobares, die sich weiter in die Aa. arcuatae aufzweigen. Aus den Aa. arcuatae entstehen nach weiterer Aufzweigung in die Aa. interlobulares schließlich die afferenten Arteriolen, die sich im Nierenkörperchen in ein Kapillarnetz verzweigen und in der efferenten Arteriole wieder bündeln. Dieses Kapillarnetz dient der glomerulären Filtration.
- **Peritubuläre Kapillaren:** Nun zweigen sich die Gefäße ein zweites Mal auf in das peritubuläre Kapillarsystem, das bei tiefen Nephronen die absteigenden Vasa recta bildet. Die peritubulären Kapillaren bzw. die aufsteigenden Vasa recta fließen zu Nierenvenen zusammen. Diese münden in die Vv. arcuatae. Das Kapillarnetz dient der Versorgung der Tubuli.

Nierendurchblutung, Sauerstoffverbrauch Die Nieren sind stark durchblutet (ca. 1,2 l/min) und verbrauchen viel Sauerstoff (ca. 18 ml/min), insbesondere für die Transportvorgänge im Tubulussystem. Sowohl die Durchblutung als auch der Sauerstoffpartialdruck sind unterschiedlich auf die Nierenregionen verteilt:
- Die Nierenrinde ist sehr gut, das Nierenmark, und dort vor allem die Nierenpapille, dagegen nur mäßig durchblutet (➤ Kap. 10.3).
- Der Sauerstoffpartialdruck ist in der Nierenrinde wesentlich höher als im Mark (s. u.).

Die ausgeprägte Nierendurchblutung hat zur Folge, dass die O_2-Ausschöpfung des Blutes in der Niere trotz des hohen Verbrauchs gering ist. So liegt die O_2-Sättigung in den Nierenvenen noch bei ca. 90%.

Partialdrücke Für das Entstehen der Partialdrücke von Sauerstoff und Kohlendioxid ist neben der unterschiedlich starken Durchblutung der Niere auch bedeutsam, dass sich die absteigenden und aufsteigenden Vasa recta gegenüberstehen. So können die leicht diffundierenden Blutgase vom absteigenden in den aufsteigenden Gefäßabschnitt (oder umgekehrt) gelangen **(Gegenstromdiffusion).** Letztlich ist der O_2-Partialdruck (P_{O2}) in der Nierenrinde sehr hoch, in den tieferen Mark- und Papillenanteilen dagegen sehr gering (➤ Abb. 10.1a). In der

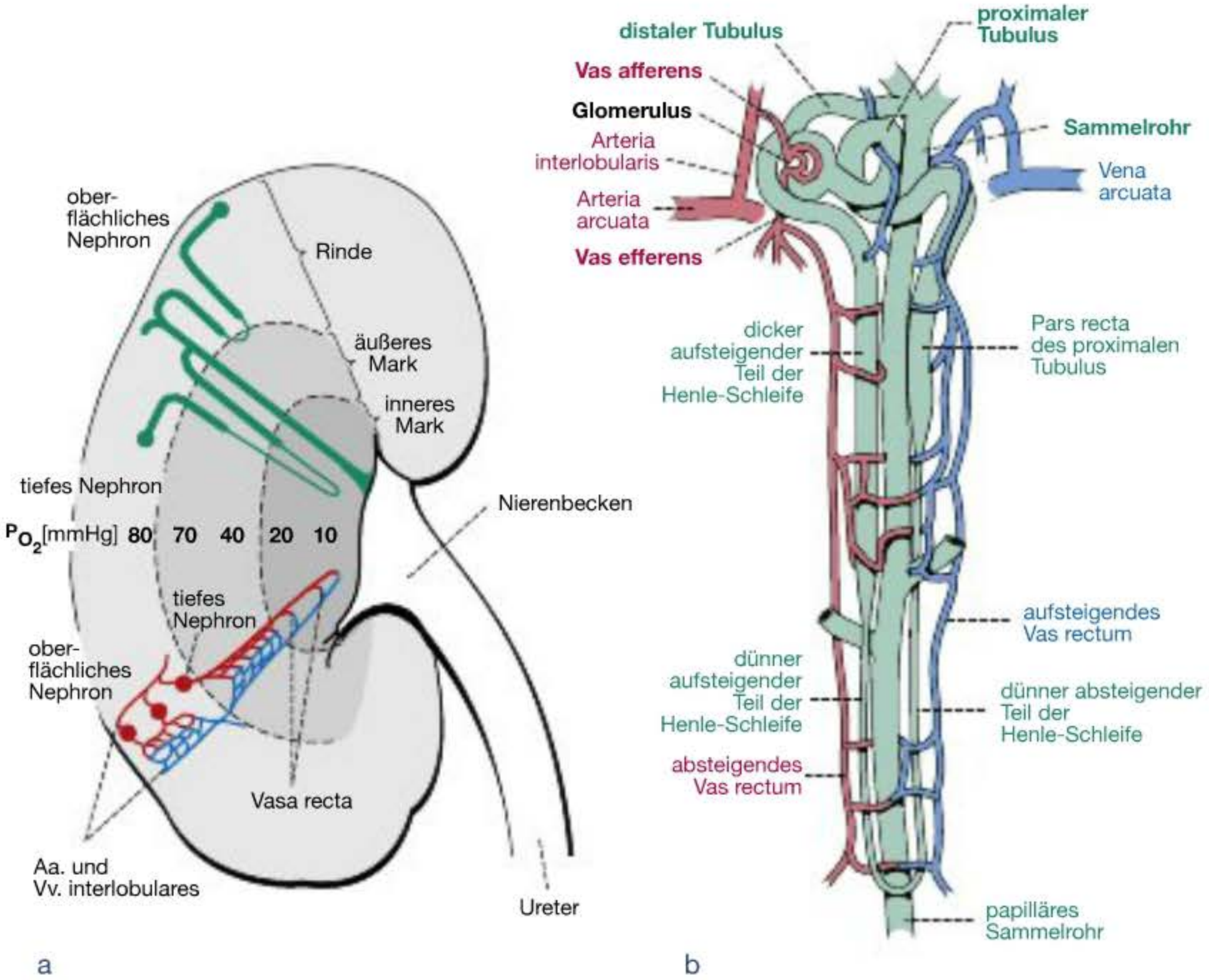


Abb. 10.1 Aufbau der Niere.
a Schnitt durch die Niere (Schema). Im oberen Teil sind das oberflächliche und das tiefe Nephron dargestellt. Im unteren Teil ist die Gefäßversorgung eingezeichnet.
b Aufbau eines tiefen Nephrons mit seiner Gefäßversorgung (Schema).

Nierenrinde ist der Stoffwechsel dementsprechend aerob, im Mark vorwiegend anaerob.

Durch die Gegenstromdiffusion entgeht das im Nierenmark gebildete Kohlendioxid zu einem erheblichen Teil dem Abtransport, weil es immer wieder von den aufsteigenden Gefäßen in die absteigenden Vasa recta zurückdiffundiert. Deshalb ist die CO_2-Konzentration im Nierenmark und in der Papille besonders hoch.

144 Text: Anatomie der Niere in der Evolution

MERKE

Der Stoffwechsel ist in der Nierenrinde aerob, im inneren Nierenmark vorwiegend anaerob. Durch Rezirkulation verbleibt CO_2 im Nierenmark. Deshalb ist der pH-Wert im Bereich der Nierenpapille saurer als in Abschnitten der Nierenrinde.

10.3 Nierendurchblutung

Zur Orientierung

Vas afferens und Vas efferens spielen als die entscheidenden Widerstandsgefäße der Niere eine zentrale Rolle bei Nierendurchblutung und glomerulärer Filtration. Sie sind die Angriffspunkte der Autoregulation, die sowohl die Nierendurchblutung als auch das Glomerulusfiltrat durch druckgesteuerte Tonusveränderungen der glatten Gefäßmuskulatur konstant hält. Auch das Renin-Angiotensin-System reguliert die renale Durchblutung und Filtration, wenn starke Schwankungen des systemischen Blutdrucks bzw. der renalen Perfusion auftreten. Die tubuloglomeruläre Rückkoppelung reguliert die glomeruläre Filtration durch biochemische Signale, die vom Tubulussystem ausgehen.

10.3.1 Voraussetzungen

Blutfluss, Plasmafluss und Filtration

Durch die Nieren eines Erwachsenen fließen ca. 1,2 l Blut in der Minute, das sind etwa 20–25% des in Ruhe gemessenen Herzminutenvolumens oder – bezogen auf das Nierengewicht – 4 ml/g. Die Rinde wird mit einem Relativanteil von 90% besonders gut, das Nierenmark mit nur 10% dagegen deutlich weniger durchblutet. Dieser renale Blutfluss (RBF) von 1,2 l/min wird abgegrenzt vom renalen Plasmafluss (RPF), also der Menge Plasma, die pro Zeiteinheit die Nieren durchströmt, weil die Filtrationsleistung der Niere das Plasma, nicht aber das Gesamtblut betrifft. Der RPF beträgt etwa 600 ml/min. Im Glomerulus entsteht daraus der Primärharn, der in seiner Zusammensetzung weitgehend dem Plasma entspricht (➤ Kap. 10.4.1). Dabei handelt es sich um ein Ultrafiltrat, d. h., die hydrostatische Druckdifferenz (und damit der Blutdruck in den Gefäßen) ist der „Motor" für die Filtration. Die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) liegt normalerweise bei 120 ml/min, d. h., es entstehen etwa 170 Liter Primärharn pro Tag (➤ Kap. 10.4). Das Verhältnis von GFR zu RPF (GFR/RPF) wird Filtrationsfraktion genannt.

Druckverlauf

Widerstandsgefäße Der Druck in den Nierengefäßen fällt in 2 Abschnitten besonders stark: im Vas afferens und Vas efferens (➤ Abb. 10.2):

- Vas afferens: In den afferenten Arteriolen fällt der Mitteldruck von ca. 15 kPa (113 mmHg) auf 7,5 kPa (57 mmHg) ab.
- Vas efferens: In den efferenten Arteriolen findet ein Druckabfall von 7,5 auf 3 kPa (57 bzw. 23 mmHg) statt.

In den glomerulären Kapillaren (also zwischen Vas afferens und Vas efferens) ist kaum ein Druckabfall messbar, und auch in den Gefäßabschnitten, die den efferenten Arteriolen folgen, ist der Druckabfall minimal.

Auswirkungen der Strömungswiderstände Zwischen die beiden wesentlichen Strömungswiderstände (Vas afferens und efferens) ist das glomeruläre Kapillarnetz geschaltet, in dem das Blut filtriert wird. Das bedeutet u. a. (➤ Tab. 10.1):

- Nimmt der Widerstand der afferenten Arteriole zu, sinken Filtration und Nierendurchblutung gleichsinnig,
- nimmt der Widerstand der efferenten Arteriolen zu, nimmt zwar die Nierendurchblutung ab, die Filtration jedoch zu,
- nimmt der Widerstand sowohl der afferenten als auch der efferenten Arteriolen zu, kann die Filtration durchaus gleich bleiben, wohingegen die Nierendurchblutung erheblich abnimmt,
- nimmt umgekehrt der Widerstand der afferenten Arteriolen ab, steigen Filtration und Nierendurchblutung erheblich,
- nimmt der Widerstand der efferenten Arteriolen ab, steigt die Nierendurchblutung, die Filtration nimmt aber ab,
- nimmt der Widerstand sowohl des Vas afferens als auch des Vas efferens ab, bleibt die Filtration relativ gleich, die Nierendurchblutung nimmt aber massiv zu.

MERKE

Steigt der Widerstand im Vas efferens, nimmt die Filtrationsfraktion zu.

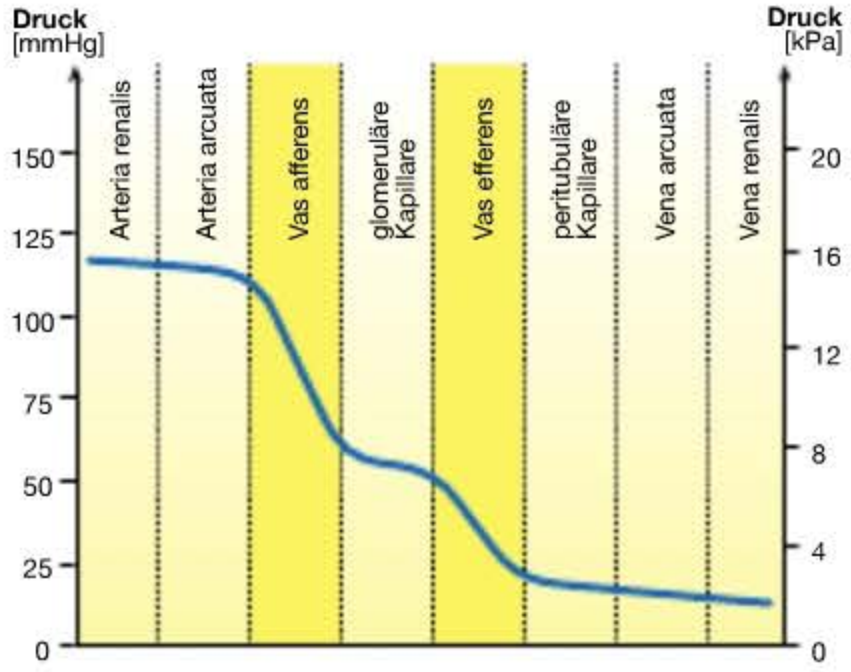


Abb. 10.2 Druckabfall in den Nierengefäßen. Angegeben ist der Mitteldruck in den verschiedenen Gefäßabschnitten der Niere. In den hervorgehobenen Abschnitten (Vas afferens und Vas efferens) fällt der Druck besonders stark ab.

Tab. 10.1 Einfluss der Strömungswiderstände von Vas afferens und Vas efferens auf die Nierendurchblutung und die GFR.

Ort der Veränderung	Renaler Blutfluss	Renaler Plasmafluss	GFR	Filtrationsfraktion
Erhöhter Widerstand in				
Vas afferens	↓	↓	↓	↓
Vas efferens	↓	↓	↑	↑
Vas afferens und Vas efferens	↓↓	↓↓	→	↑
Vasodilatation				
Vas afferens	↑↑	↑↑	↑↑	↑↑
Vas efferens	↑↑	↑	↓	↓
Vas afferens und Vas efferens	↑↑	↑↑	→	↓

Klinik Vasoaktive Substanzen
Diese Überlegungen sind wichtig, um die Wirkung von vasoaktiven Substanzen auf die Nieren zu verstehen. Beispielsweise greifen Substanzen wie Angiotensin II (➤ Kap. 10.3.3) an beiden Gefäßabschnitten an, was zu einer starken Verminderung des renalen Blutflusses führt.

10.3.2 Messung der Nierendurchblutung

Methoden

Tierexperimentell lässt sich die Nierendurchblutung mit einem Flussmessfühler, der direkt an der Nierenarterie angebracht wird, messen. Diese invasive Technik kommt für den Menschen nicht infrage. Stattdessen benutzt man indirekte Methoden, bei denen die Nieren eine Substanz mehr oder weniger vollständig aus dem Plasma entfernen. Dabei muss unterschieden werden zwischen:

- Substanzen, die nur glomerulär filtriert werden (z. B. Inulin, Creatinin); die ausgeschiedene Menge entspricht dann der filtrierten Menge, wodurch die GFR beurteilt werden kann (➤ Kap. 10.4.2),
- Substanzen, die glomerulär filtriert und zusätzlich in die Tubuli sezerniert werden (z. B. Paraaminohippursäure [PAH] oder ^{125}J-Hippuran); die ausgeschiedene Menge enthält die filtrierte und die sezernierte Menge, wodurch auf den renalen Plasmafluss und die gesamte Nierenausscheidung zurückgeschlossen werden kann.

MERKE
Clearance ist die Bezeichnung für jenes Plasmavolumen, welches die Nieren pro Zeiteinheit von einer bestimmten Substanzmenge befreien. Es dient als ein Maß für die exkretorische Nierenleistung.

Außerdem sind verschiedene szintigraphische und andere nuklearmedizinische Methoden in der Praxis bedeutsam.

PAH-Clearance als Maß für den RPF

Hippursäure oder die körperfremde Paraaminohippursäure (PAH) werden im proximalen Tubulus sezerniert, d. h. aktiv in die Tubulusflüssigkeit hineintransportiert (➤ Kap. 10.5). Diese Sekretion ist so effektiv, dass das Nierenvenenblut bis auf ca. 10% von PAH „geklärt" wird (daher: Clearance). Das gilt allerdings nur, solange die PAH-Konzentration im Nierenarterienblut einen gewissen Grenzwert nicht überschreitet. Geht man nun vereinfachend davon aus, dass die Menge an PAH, die über den renalen Plasmafluss (RPF) pro Minute in die Niere gelangt, auch im Urin ausgeschieden wird, dann gilt:

$$(1)\ RPF \times [PAH]_{Plasma} = \dot{V} \times [PAH]_{Urin}$$

Hierbei bezeichnen $[PAH]_{Plasma}$ und $[PAH]_{Urin}$ die PAH-Konzentrationen in Plasma und Urin, $\dot{V}$ die Harnstromstärke. Nach Umformung erhält man:

$$(2)\ RPF = \frac{\dot{V} \times [PAH]_{Urin}}{[PAH]_{Plasma}}$$

RPF wird hierbei der PAH-Clearance gleichgesetzt. Nach Berücksichtigung des Hämatokritwerts (Hkt) ergibt sich für den renalen Blutfluss (RBF):

$$(3)\ RBF = \frac{\dot{V} \times [PAH]_{Urin}}{(1 - Hkt) \times [PAH]_{Plasma}}$$

Da PAH nicht vollständig aus dem Nierenblut extrahiert wird, muss die PAH-Plasmakonzentration aus einer arteriellen Blutprobe und aus einer Nierenvenenblutprobe ermittelt werden. Die extrahierte Menge (M) entspricht nun der Differenz der arteriell angebotenen und der venös abgeführten Menge:

$$(4)\ M = RBF \times ([PAH]_{\text{arterielles Plasma}} - [PAH]_{\text{Nierenvenenplasma}})$$

Formel (3) lässt sich dann entsprechend modifizieren. Die PAH-Konzentration kann man chemisch oder analog mit radioaktiv markiertem Jod-Hippuran bestimmen.

10.3.3 Regulation der Nierendurchblutung

Autoregulation

Da die glomeruläre Filtration möglichst konstant bleiben soll, aber von der Nierendurchblutung abhängt, müssen eventuelle Blutdruckschwankungen „abgefangen" werden. Die Nierendurchblutung wird dabei in der Niere selbst (Autoregulation) so exakt reguliert, dass sie über einen weiten Bereich des arteriellen Mitteldrucks annähernd konstant bleibt.

MERKE
Der Mechanismus der Autoregulation soll die GFR konstant halten.

Effekt Stellt man sich den Nierenkreislauf vereinfachend als verzweigtes Netz von Widerständen vor, ist der Stromfluss (RBF) nach dem Ohm-Gesetz genau dann direkt proportional zum Druck (P), wenn der Strömungswiderstand (R) konstant ist: RBF = P/R. Wenn dann der Perfusionsdruck steigt, erhöht sich auch der RBF (und damit die GFR). Diese Theorie entspricht aber über weite Druckbereiche nicht der Realität (➤ Abb. 10.3): Zwischen 10 und 27 kPa (75–200 mmHg) bleiben GFR und RBF trotz steigenden Drucks annähernd konstant, sie werden „autoreguliert".

Angriffspunkte Weil die afferenten und efferenten Arteriolen die entscheidenden Strömungswiderstände im Nierengefäßsystem darstellen (➤ Abb. 10.2), sind sie die Angriffspunkte der Autoregulation. Dabei werden beide Anteile einbezogen, weil die Wirkung auf das Vas afferens der Wirkung auf das Vas efferens entgegengesetzt sein kann (➤ Tab. 10.1). Wenn also der renale Blutfluss (RBF) gedrosselt werden soll, genügt weder

die alleinige Vasokonstriktion des Vas afferens (weil dann zwar der RBF sinkt, aber die GFR ebenfalls) noch die alleinige Vasokonstriktion des Vas efferens (weil dann die GFR gesteigert wird), sondern es muss sich der Widerstand in beiden Gefäßanteilen erhöhen (➤ Tab. 10.1).

MERKE

Aufgrund der Autoregulation des RBF nimmt der totale Gefäßwiderstand der Niere immer in dem Maße zu, in dem der Perfusionsdruck steigt. Der jeweilige Gefäßtonus von Vas afferens und Vas efferens bestimmt den Filtrationsdruck im Glomerulus und damit die GFR.

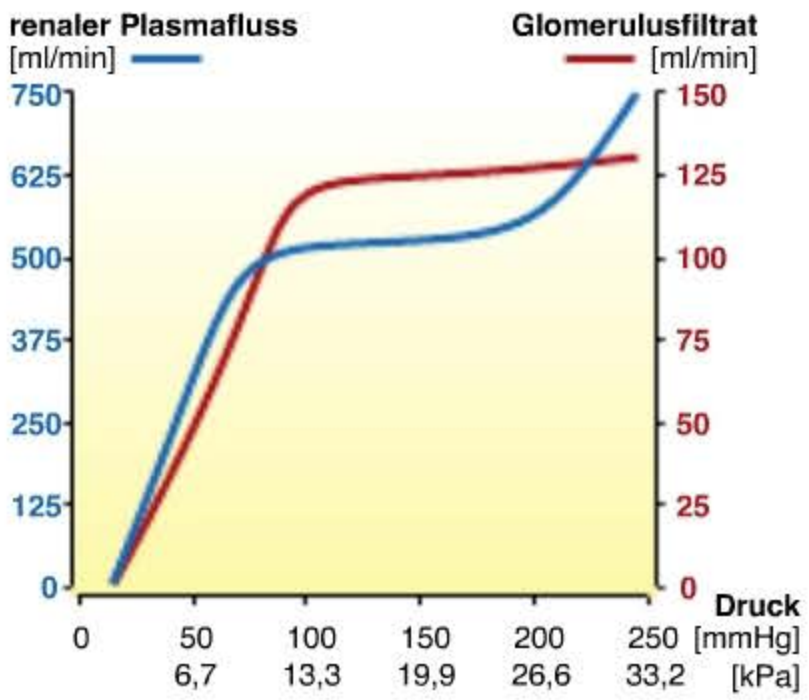


Abb. 10.3 Autoregulation in der Niere. Der renale Plasmafluss (RPF, blaue Kurve) und die glomeruläre Filtrationsrate (GFR, rote Kurve) sind als Funktion des arteriellen Mitteldrucks aufgetragen.

Mechanismus Der Mechanismus der Autoregulation ist nicht vollständig geklärt. Mit Sicherheit ist der sog. **Bayliss-Effekt** daran beteiligt. Beim Bayliss-Effekt wird eine Zunahme des transmuralen Drucks mit einer Zunahme des Muskeltonus beantwortet. Dieser Mechanismus wird auch myogene Komponente der Autoregulation genannt (s. a. ➤ Kap. 8.3.3).

Der folgende Abschnitt handelt von vielen weiteren Mechanismen, die in die Nierendurchblutung, aber auch in die Regulation des Gesamtorganismus eingreifen.

Renin-Angiotensin-System

Reninfreisetzung Die afferenten Arteriolen reagieren auf einen Druckabfall wie Pressorezeptoren und schütten vermehrt Renin aus. Dabei spielen folgende Faktoren eine besonders wichtige Rolle (➤ Abb. 10.4):

- **Catecholamine,** die entweder aus dem Nebennierenmark (Adrenalin) oder aus den postganglionären Sympathikusfasern stammen, wirken über β-Rezeptoren.
- Der **Blutdruckabfall (RR ↓)** wird von bislang nicht identifizierten Pressorezeptoren in der Niere selbst (P-Sensor) registriert.
- Die **NaCl-Konzentration** im dicken Teil der Henle-Schleife (distal-tubuläre Na^+-Konzentration) wird von den Macula-densa-Zellen (➤ Abb. 10.5) gemessen. Bei einer erniedrigten NaCl-Konzentration wird Renin ausgeschüttet.
- Im Sinne einer negativen Rückkoppelung hemmt **Angiotensin II** die Reninfreisetzung.

Renin wird aus spezialisierten Zellen des Vas afferens (juxtaglomeruläre Zellen, Polkissenzellen) freigesetzt (➤ Abb. 10.5). Diese Zellen liegen am Gefäßpol des Glomerulus, also dort, wo

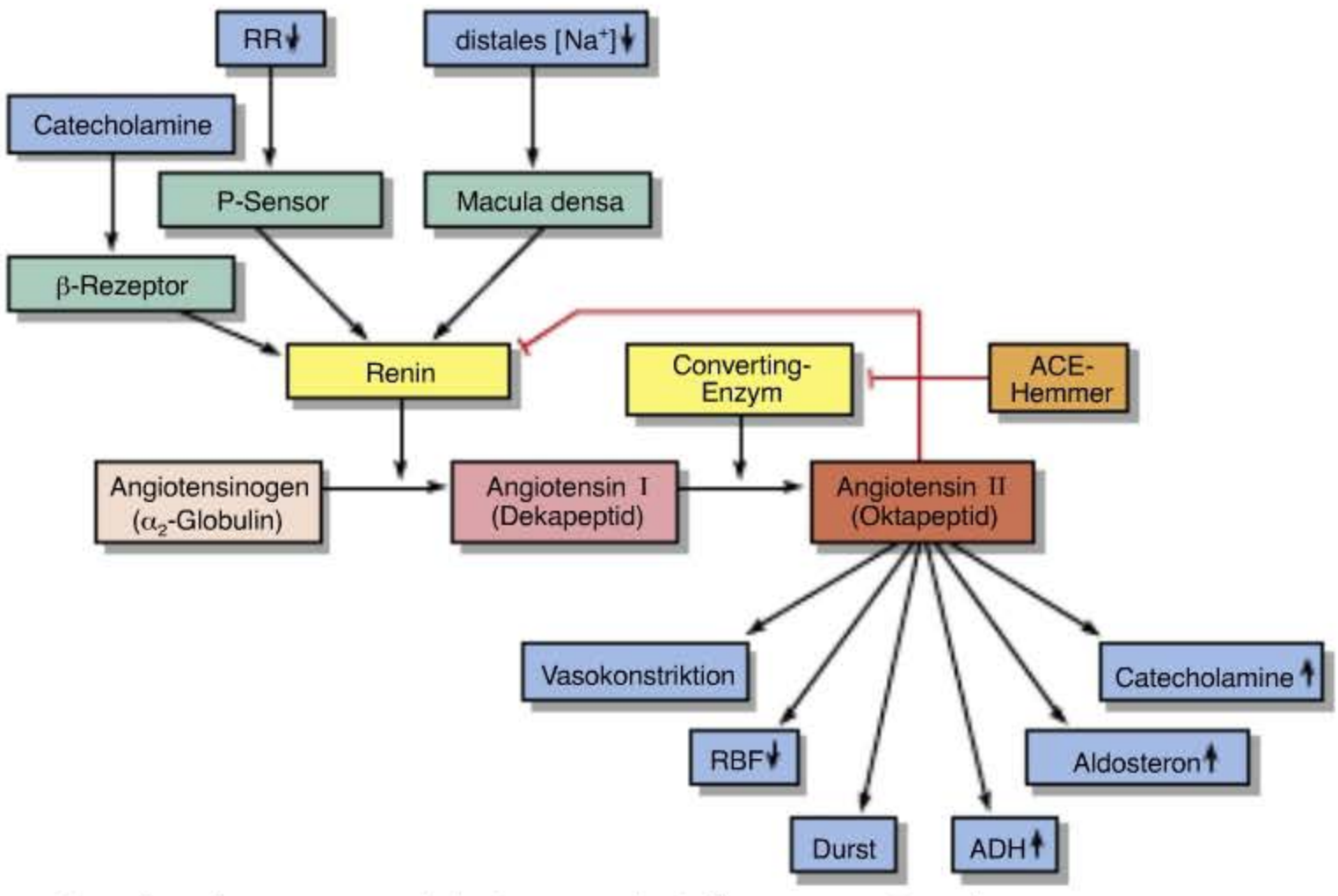


Abb. 10.4 Renin-Angiotensin-System. RR = Blutdruck, RBF = renaler Blutfluss, ADH = antidiuretisches Hormon.

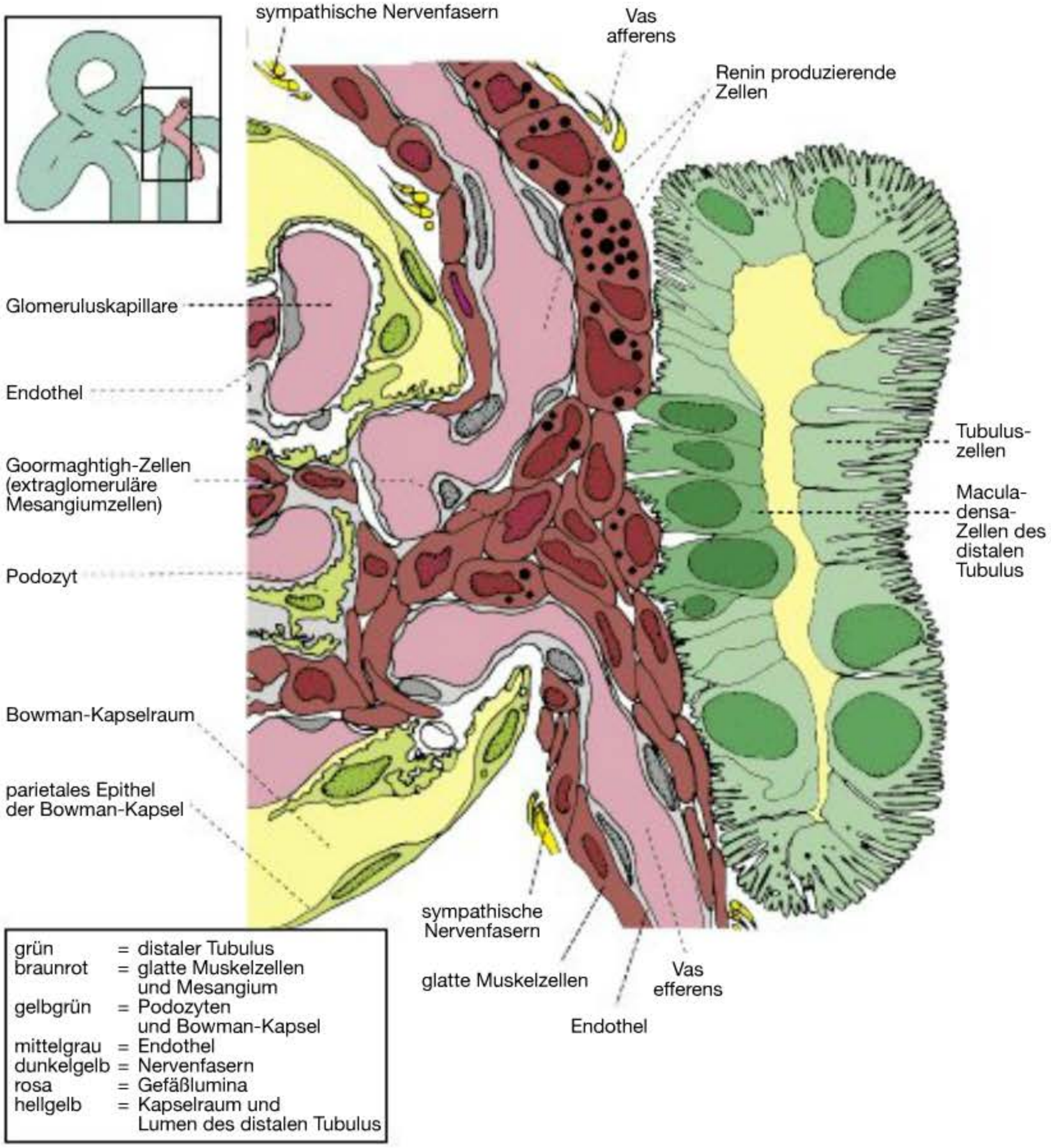


Abb. 10.5 Juxtaglomerulärer Apparat, bestehend aus Macula densa, juxtaglomerulären (Renin produzierenden) Zellen und extraglomerulären Mesangiumzellen (Goormaghtigh-Zellen). Die schematische Abbildung oben links zeigt das Areal der Schnittführung für die untere Abbildung [10.1].

das Vas afferens in das Nierenkörperchen eintritt und das Vas efferens es wieder verlässt und wo sich der distale Tubulus eng an das Vas afferens anlagert. Hier entsteht auch die Macula densa, eine Epithelzellplatte aus den Zellen des distalen Tubulus. Juxtaglomeruläre Zellen, Macula densa und extraglomeruläre Mesangiumzellen (Goormaghtigh-Zellen) bilden den sog. juxtaglomerulären Apparat.

Reninwirkung Renin ist eine Peptidase, die lokal aus Angiotensinogen ein Dekapeptid (Angiotensin I) abspaltet. Im Blutgefäßsystem vorhandenes Converting-Enzym spaltet von Angiotensin I 2 weitere Aminosäuren ab. So entsteht das Oktapeptid Angiotensin II, ein starker Vasokonstriktor. Es wirkt u. a. an Vas afferens und Vas efferens und verringert so die Nierendurchblutung (RBF). Zentralnervös löst Angiotensin II Durst aus und führt zur Ausschüttung von antidiuretischem Hormon (ADH). Zudem bewirkt Angiotensin II, dass die Nebennierenrinde Aldosteron und das Nebennierenmark Catecholamine ausschütten.

Klinik Renale Hypertonie

Wird die Niere zu wenig durchblutet (renale Ischämie), führt dies zur pathologischen Erhöhung des arteriellen Blutdrucks (renale Hypertonie). Dabei ist es gleichgültig, an welcher Stelle

die renale Durchblutung behindert wird: innerhalb der Niere bei Nierenerkrankungen (z. B. Glomerulonephritis), an der A. renalis (Nierenarterienstenose) oder außerhalb der Niere an der Aorta oberhalb der abzweigenden Nierenarterie (Aortenisthmusstenose).

Tubuloglomeruläre Rückkoppelung

Der sog. **Macula-densa-Mechanismus** greift – im Rahmen einer Rückkoppelung vom tubulären System auf den Gefäßpol des Nierenkörperchens – ebenfalls in die Steuerung der Filtration ein. Steigt der Blutdruck und kann die Autoregulation diesen Anstieg nur unvollständig abfangen, erhöht sich die GFR. Dabei überschreitet das tubuläre NaCl-Angebot die Resorptionskapazität des Tubulus, sodass die NaCl-Konzentration im dicken Teil der Henle-Schleife ansteigt. Da dieser Tubulusabschnitt direkt „sein eigenes" Glomerulus berührt (dieser Bereich ist die Macula densa; ➔ Abb. 10.5), löst die erhöhte Konzentration von NaCl in der Tubulusflüssigkeit eine Konstriktion des Vas afferens dieses Nephrons aus. So wird bei zunehmender luminaler NaCl-Konzentration die Nierendurchblutung gedrosselt und das Glomerulusfiltrat reduziert. Damit verringert sich die notwendige Resorptionsarbeit für dieses Nephron, und die frühdistale NaCl-Konzentration sinkt ab. Eine erniedrigte NaCl-Konzentration hat den umgekehrten Effekt.

Weitere Mediatoren

Überblick Die Autoregulation basiert nur zu einem Teil auf der tubuloglomerulären Rückkoppelung. Andere Mediatoren wie **Adenosin** und **Prostaglandine** spielen ebenso eine Rolle wie extrem kurzlebige lokale Hormone und viele andere Faktoren (➔ Tab. 10.2). Ihre Wirksamkeit ist experimentell gut gesichert, allerdings ist im Einzelfall nicht immer klar, welche Faktoren bei physiologischen Regelvorgängen entscheidend sind. Die Mediatoren wirken nicht nur auf die afferenten Arteriolen, sondern meist auch auf die Interlobulararterien.

Dopamin und Pharmaka Darüber hinaus sind die Wirkungen in Abhängigkeit von der Konzentration in manchen Fällen gegensätzlich: So wirkt Dopamin in niedrigen Konzentrationen vasodilatatorisch, in hohen Konzentrationen aber vasokonstriktorisch. Auch Pharmaka greifen, wie zu erwarten, in die Regulation des Nierengefäßwiderstands ein: Calciumantagonisten lösen eine Vasodilatation des Vas afferens aus, Hemmer des Angiotensin-Converting-Enzyms (ACE-Blocker) haben einen ähnlichen Effekt. Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten (AT-Typ-I-Rezeptorblocker) haben zusätzlich einen gewissen vasodilatatorischen Effekt auf das Vas efferens.

Mögliche Auswirkung Die Nierenmarkdurchblutung ist normalerweise relativ gering. Nimmt sie z. B. durch lokale Prostaglandinproduktion oder Bradykininfreisetzung (aber auch durch einen Anstieg des Ureterdrucks) zu, vermindert sich die Fähigkeit der Niere, einen konzentrierten Urin zu bilden. In diesem Fall nimmt nämlich die Stromstärke in den absteigenden und aufsteigenden Vasa recta zu, wodurch die Gegenstromdiffusion aufgrund geringerer Kontaktzeiten abnimmt (s. a. ➔ Abb. 10.1b und ➔ Kap. 10.5.3).

Tab. 10.2 Mediatoren für die Regulation der Nierendurchblutung.

Faktor	Angriffspunkt	Effekt
Catecholamine	vorwiegend α-Rezeptoren am Vas afferens	Vasokonstriktion
	β-Rezeptoren	Reninfreisetzung
Dopamin (niedrigdosiert)	Vas afferens und Vas efferens	Vasodilatation
Adenosin	Vas afferens	Vasokonstriktion
Acetylcholin	M-Rezeptoren am Vas afferens	Vasodilatation
atriales natriuretisches Peptid (ANP)	Vas afferens Vas efferens	Vasodilatation Vasokonstriktion
Prostacyclin	Vas afferens und Vas efferens	Vasodilatation vor allem im Nierenmark
Angiotensin II	Vas afferens und Vas efferens	Vasokonstriktion

Klinik **Akutes ischämisches Nierenversagen**

Der Mechanismus der Autoregulation stellt sicher, dass die Nierendurchblutung auch dann noch aufrechterhalten wird, wenn der systemische Blutdruck auf Werte um 10 kPa (75 mmHg) abfällt. Sinkt der Blutdruck deutlich unter diesen Wert, was z. B. bei plötzlichen Blutverlusten der Fall ist, dann nimmt auch die Nierendurchblutung ab. Es kommt zu einem Krankheitsbild, das wegen der Mangeldurchblutung und des plötzlichen Entstehens als akutes ischämisches Nierenversagen bezeichnet wird. Die Niere produziert keinen Urin mehr, und es entwickeln sich Symptome, die auf eine dramatisch verminderte Nierenfunktion zurückzuführen sind. In der Ischämiephase entstehen Schäden am proximalen Tubulusepithel und vor allem auch an den dicken aufsteigenden Henle-Schleifen:

- Im proximalen Nephron kommt es zu einer Zellschädigung, an der vor allem in der Reperfusionsphase Sauerstoffradikale beteiligt sind.
- Die dicken aufsteigenden Henle-Schleifen sind vor allem deshalb häufig betroffen, weil sie im Nierenmark liegen, wo der P_{O2} schon im Normalzustand relativ gering ist. Andererseits ist der Stoffwechsel dieses besonders transportaktiven Nephronsegments aerob. Fällt der P_{O_2} ischämiebedingt ab, führt dies zusammen mit einer abnehmenden Substratzufuhr zu einer raschen Epithelschädigung. Die Schwellung der Epithelzellen schränkt die Markdurchblutung zusätzlich ein. Untergegangene Tubuluszellen lösen sich von der Basalmembran ab und verstopfen als Harnzylinder die Tubuli. Hierdurch nimmt der intratubuläre Druck in den proximalen Nephronabschnitten zu, was die glomeruläre Filtration weiter einschränkt und eine weitere Schädigung nach sich

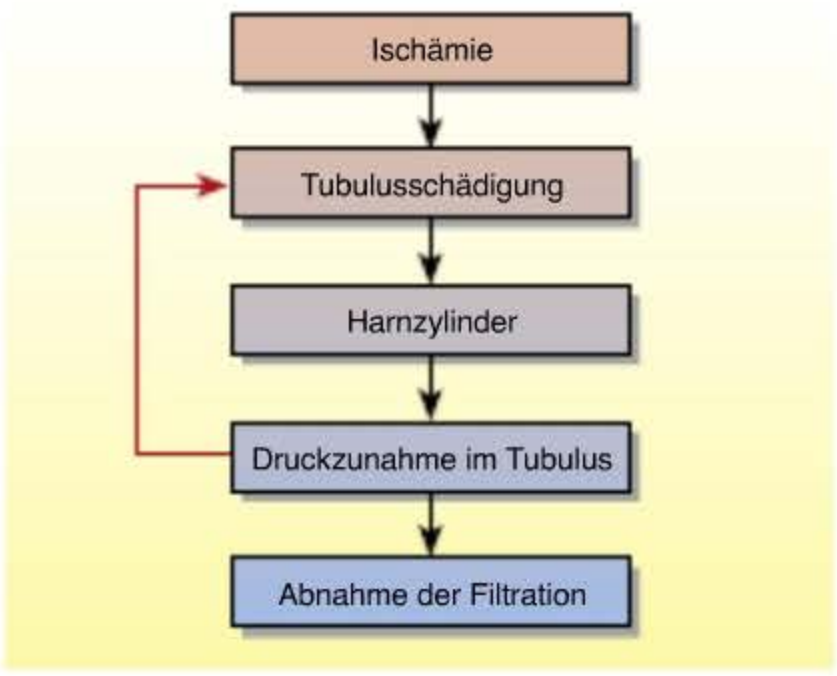


Abb. 10.6 Akutes Nierenversagen (Schema).

zieht. Damit entsteht eine Art Teufelskreis, der nur schwer zu durchbrechen ist (➤ Abb. 10.6).

- Therapeutisch geht es bei einer solchen Schädigung neben den Allgemeinmaßnahmen um eine sofortige Stabilisierung des Blutdrucks. Präventive Maßnahmen bestehen in einer renalen Vasodilatation, z. B. durch die Gabe von Dopamin und Induktion einer Diurese durch sog. Schleifendiuretika (s. a. ➤ Kap. 10.5.4).

145 Video: Nierenfunktion

10.4 Glomeruläre Filtration

Zur Orientierung

Die normale Nierendurchblutung von 1,2 l/min (renaler Blutfluss, RBF) entspricht einem renalen Plasmafluss (RPF) von 600–700 ml/min. Durch glomeruläre Filtration werden in den Nierenkörperchen pro Minute ca. 120 ml Ultrafiltrat gebildet. Dieses Ultrafiltrat enthält alle Plasmabestandteile mit einem Molekulargewicht von weniger als 5–10 kDa. Die GFR lässt sich mit Indikatorsubstanzen bestimmen, die frei filtriert, in den Tubuli aber weder transportiert noch gebildet oder metabolisiert werden. Das endogen produzierte Creatinin und/bzw. das körperfremde Polysaccharid Inulin erfüllen diese Voraussetzungen. Ähnlich wie die Nierendurchblutung wird auch die GFR autoreguliert. Darüber hinaus passt sich bei physiologischen Schwankungen der GFR die tubuläre Transportrate an die GFR an, somit besteht eine glomerulotubuläre Balance.

10.4.1 Voraussetzungen

Anatomie

Die Nierenkörperchen (Glomeruli, Malpighi-Körperchen) sind die Filter der Nieren. Es handelt sich um etwa 200 µm große, kugelige Gebilde, die von einer Kapsel (Bowman-Kapsel) umgeben sind und jeweils etwa 25–40 Kapillarschlingen enthalten. Am Gefäßpol des Glomerulus tritt das Vas afferens in den Glomerulus ein und verteilt sein Blut auf die Kapillarschlingen, in denen es gefiltert wird. Das Vas efferens sammelt das Blut aus den Schlingen wieder und tritt – ebenfalls am Gefäßpol – aus dem Glomerulus aus. Am (gegenüberliegenden) Harnpol des Glomerulus beginnt das Tubulussystem des Nephrons (➤ Kap. 10.5.1), das den filtrierten Primärharn aufnimmt. Der distale Tubulus des gleichen Nephrons lagert sich dem Gefäßpol des Glomerulus an und bildet dort den juxtaglomerulären Apparat (➤ Abb. 10.5).

Filter und Moleküle

Struktur des Filters Die Kapillare in einer Glomerulusschlinge ist mit Endothel ausgekleidet (➤ Abb. 10.7). Es weist Fenster mit mittleren Porenradien von 25–50 nm auf. Das Endothel liegt einer Basalmembran auf. Die eigentliche Filtrationsbarriere ist wohl die Basalmembran zusammen mit den Schlitzen zwischen den Fußfortsätzen (Podozyten) der Bowman-Kapsel (Capsula glomeruli) mit einem Porenradius von 5–25 nm. Die Podozytenporen sind mit Sialoproteinen versehen und mit einer Membran ausgekleidet. Sie liegen der Basalmembran fest an. Durch diese Anordnung ist der effektive Porenradius auf ca. 1–5 nm begrenzt.

Eigenschaften der Makromoleküle Für die Permeationsfähigkeit eines Makromoleküls spielen nicht nur sein Radius und seine Form (➤ Abb. 10.8), sondern auch die Art und Anzahl seiner Festladungen eine entscheidende Rolle:

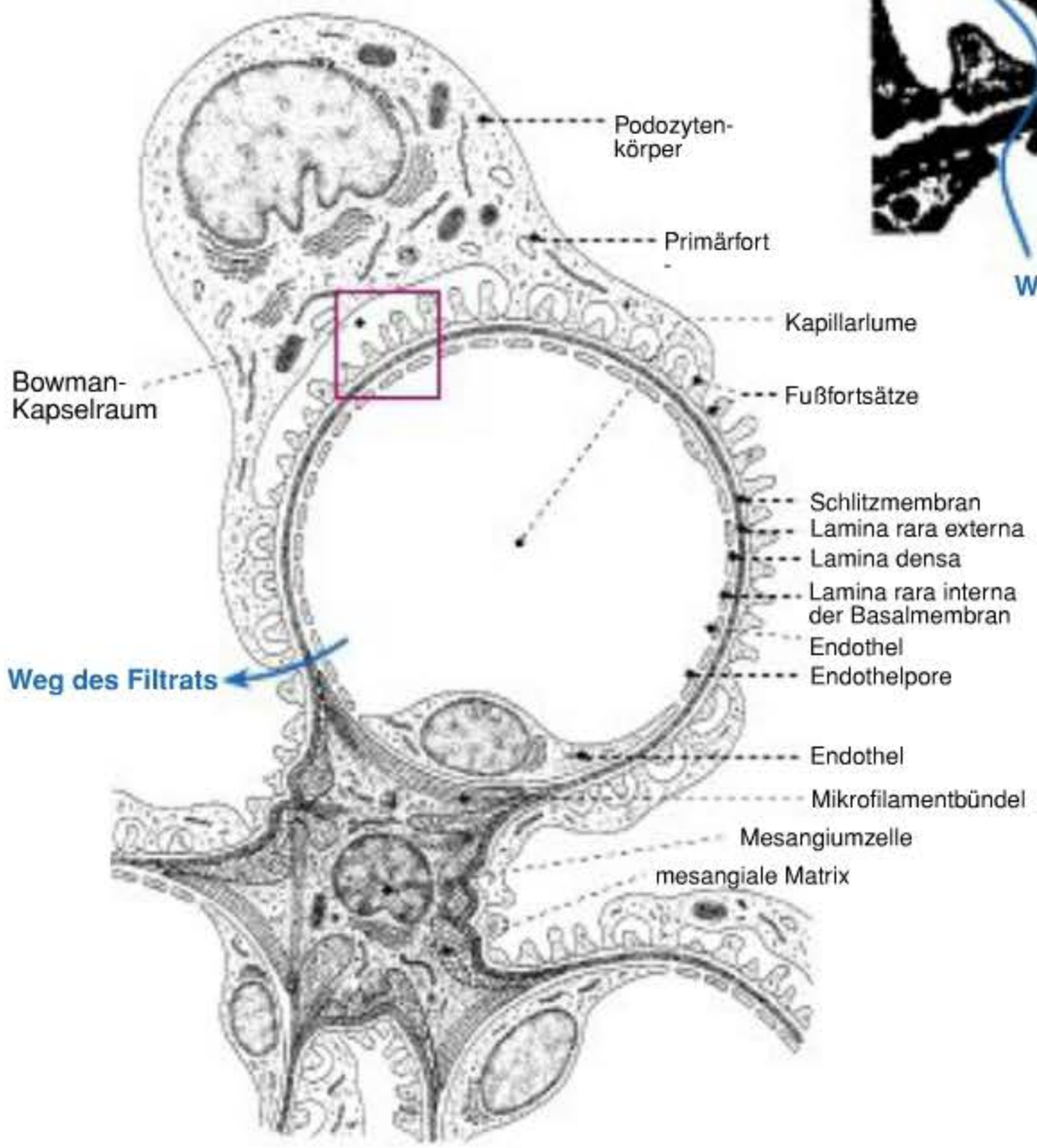
- Makromoleküle um 10 kDa werden von der Filtration teilweise, noch größere Moleküle vollständig ausgeschlossen. Bezüglich der Molekülgröße liegt die Grenze der Filtration bei 2–3 nm.
- Negativ geladene Makromoleküle werden weitaus mehr an der Permeation gehindert als neutrale und positiv geladene Makromoleküle, weil alle 3 Filtrationsbarrieren negative Festladungen tragen.

Klinik Proteinbindung

Stoffe, die an große, negativ geladene Plasmaproteine (z. B. Albumin) gebunden sind, werden nicht filtriert. So beträgt z. B. die Ca^{2+}-Konzentration im Ultrafiltrat nur 60% der Plasmakonzentration. Besonders ausgeprägt ist die Plasmaproteinbindung bei vielen apolaren Substanzen (z. B. über 90% bei Sexualhormonen), weniger ausgeprägt bei polaren Stoffen (z. B. etwa 50% bei Acetylsalicylsäure, Penicillin oder Vitamin C). Deshalb werden letztere auch wesentlich schneller von den Nieren ausgeschieden.

Vorgang der Filtration

Ultrafiltration Der Vorgang der glomerulären Filtration ist ein druckabhängiger passiver Prozess (Ultrafiltration). Nach



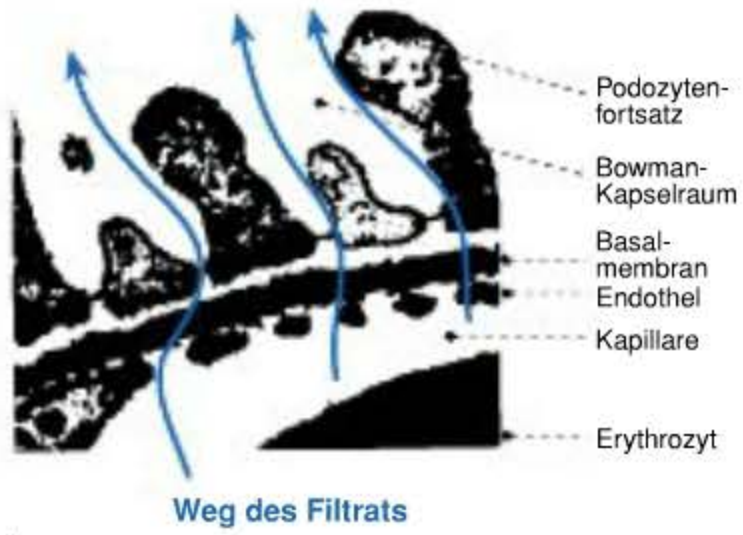


Abb. 10.7 Schnitt durch eine Glomeruluskapillare. Der glomeruläre Filter besteht aus dem Endothel, der Basalmembran und den Podozyten, zwischen denen Schlitzmembranen ausgespannt sind.

dem Ohm-Gesetz lässt sich die GFR folgendermaßen definieren:

$$(5)\ GFR = Lp \times F \times P_{eff.}$$
$$(6)\ GFR = K_F \times P_{eff.}$$

Hierbei ist Lp ein Leitwert, der die Permeabilität des Filters für Wasser pro Fläche angibt. F ist die Filtrationsfläche. Lp und F werden funktionell zu einem Filtrationskoeffizienten (K_F) zusammengefasst. $P_{eff.}$ ist der effektive Filtrationsdruck. Formel (6) besagt, dass die GFR im Prinzip durch alle 3 Parameter beeinflusst werden kann. Lp beschreibt die Eigenschaft des Filters, und $P_{eff.}$ hängt wie an jeder Kapillare von den hydrostatischen und kolloidosmotischen (onkotischen) Druckdifferenzen ab:

$$(7)\ P_{eff.} = P_{Kap.} - P_{Bowman} - P_{onk.}$$

Die Berechnung ergibt für $P_{eff.}$ 2,4 kPa (18 mmHg), weil $P_{Kap.}$ 6,7 kPa (50 mmHg), P_{Bowman} 1,6 kPa (12 mmHg) und $P_{onk.}$ 2,7 kPa (20 mmHg) betragen. Hierbei fällt der hydrostatische Druck ($P_{Kap.}$) in den Glomeruluskapillaren entlang den Kapillaren kaum messbar ab (s. a. ➢ Abb. 10.2). Auch die hydrostatische Triebkraft für die Filtration, die Differenz von Kapillar- und Bowman-Kapseldruck (P_{Bowman}), nimmt über die ganze Kapillarlänge nur wenig ab.

Filtrationsäquilibrium Onkotisch wirksame Teilchen befinden sich nur auf der Blutseite und erzeugen einen onkotischen Druck ($P_{onk.}$), mit dem sie Flüssigkeit ins Kapillarlumen „zurückziehen". Damit wirkt der onkotische Druck dem hydrostatischen Druck entgegen. Weil immer mehr Ultrafiltrat entlang den Glomerulusschlingen „abgepresst" wird, steigt die Konzentration der onkotisch wirksamen Teilchen und damit ihr onkotischer Druck exponentiell an, und zwar umso rascher, je geringer die Kapillarstromstärke ist. Erreicht er 5,1 kPa (38 mmHg), dann sistiert die Filtration, da dann $P_{onk.}$ genau der Differenz $P_{Kap.} - P_{Bowman}$ entspricht. Bei niedriger glomerulärer Perfusion stellt sich dieses sog. Filtrationsäquilibrium früher ein, sodass nicht die gesamte Kapillarschlingenlänge (-fläche) zur Filtration ausgenutzt wird. Eine Zunahme der renalen Perfusion wirkt der Einstellung des Filtrationsgleichge-

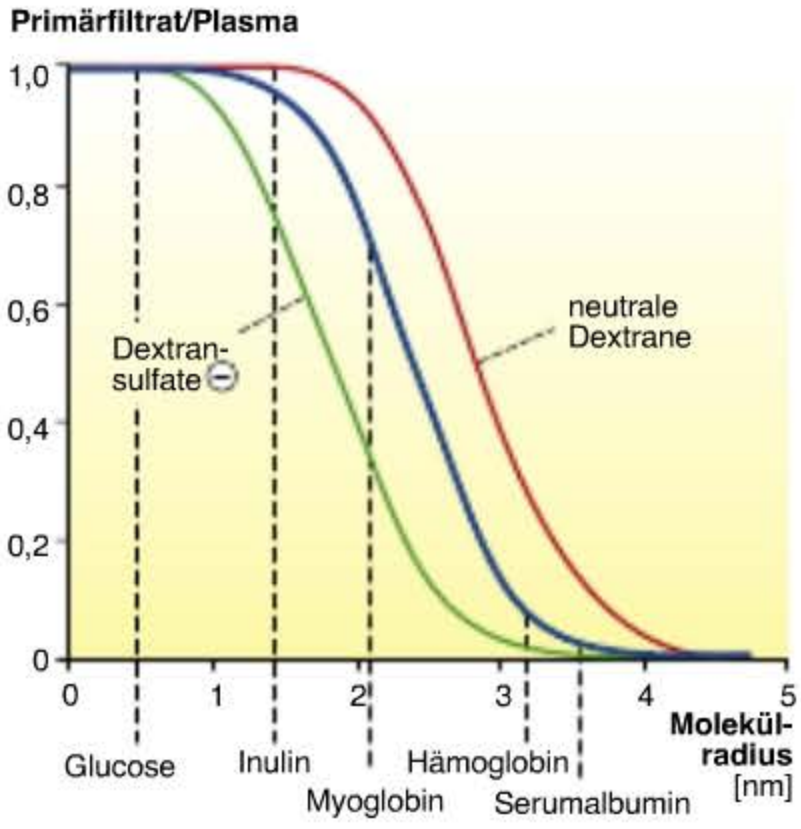


Abb. 10.8 Filtereigenschaften des Glomerulus. Die Konzentration im Primärfiltrat im Verhältnis zur Konzentration im Plasma (also die Filtrierbarkeit) ist als Funktion des Molekülradius aufgetragen. Die dick durchgezogene blaue Kurve zeigt, dass Moleküle mit < 2 nm (z. B. Inulin, ein neutrales Polysaccharid mit einer Molekülmasse von 5500) praktisch frei filtriert werden. Moleküle mit > 3 nm werden dagegen kaum mehr filtriert (Hämoglobin und Serumalbumin mit Molekülmassen von 64.000 bzw. 66.000). Moleküle mit einem Radius von 2–3 nm werden teilweise filtriert (z. B. Myoglobin mit einer Molekülmasse von 17.000). Neutrale Makromoleküle (z. B. neutrale Dextrane) lassen sich leichter filtrieren als negativ geladene (z. B. Dextransulfate).

wichts entgegen; die Filtrationsfläche und damit die GFR nehmen zu. So kommt es dazu, dass die GFR vom RBF abhängt.

Schwankungen der GFR Die GFR unterliegt wie viele Funktionen des Organismus einer zirkadianen Rhythmik. In den Nachtstunden ist sie bis zu 30% niedriger als am Tage. Nach Mahlzeiten, vor allem wenn sie proteinreich waren, steigt die GFR erheblich. Im Kindesalter müssen entsprechende Normwerttabellen berücksichtigt werden, im Alter nimmt die GFR ab.

Klinik Glomerulonephritis

In Glomeruli können Entzündungen ablaufen (Glomerulonephritis). Mögliche Ursache sind lösliche Antigen-Antikörper-Komplexe, die in den Glomeruli hängen bleiben und eine lokale Entzündung auslösen. Als Antigene kommen viele Medikamente, Allergene und Erreger (insbesondere Streptokokken) infrage. Davon sind die Permeabilitätseigenschaften des Filters betroffen, möglicherweise dadurch, dass die negativen Festladungen, die normalerweise den Durchtritt anionischer Eiweiße behindern, maskiert werden. Folgen sind die Ausscheidung von Eiweißen im Urin (Proteinurie) und die Entstehung von Ödemen (nephrotisches Syndrom).

146 Fall: Nierendiagnostik

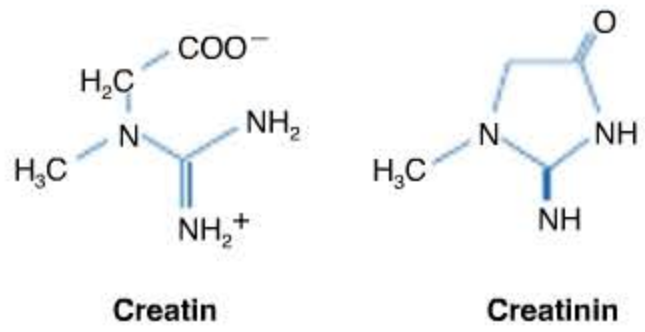


Abb. 10.9 Creatin und Creatinin (Strukturformeln).

10.4.2 Messung der GFR

Methoden

Wie bei der Messung der Nierendurchblutung wird für die Messung der GFR eine indirekte Methode eingesetzt, indem man sich auch hier die Fähigkeit der Nieren zunutze macht, eine Substanz aus dem Plasma zu entfernen (Clearance-Funktion). Für die Messung der GFR eignen sich alle Substanzen, die glomerulär frei filtriert, aber tubulär weder resorbiert noch sezerniert und auch nicht in der Niere gebildet oder metabolisiert werden. Dazu kommen infrage:

- Creatinin als endogen produzierte Substanz, das den Nachteil hat, in höheren Konzentrationen auch tubulär sezerniert zu werden,
- Inulin, ein Polyfructosid mit einem Molekulargewicht von ca. 5500 Da, das eine genauere Bestimmung der GFR erlaubt, aber intravenös infundiert werden muss,
- ^{51}Cr-EDTA, das eine relativ genaue Bestimmung der GFR ermöglicht, aber ebenfalls infundiert werden muss und als nuklearmedizinische Methode den Einsatz der entsprechenden Isotope erfordert.

Bei Inulin und ^{51}Cr-EDTA ist es möglich, die GFR nach einmaliger Injektion aus dem Abfall der Plasmakurve zu bestimmen.

Creatinin

Charakteristika Creatinin entsteht im Muskelstoffwechsel als zyklisches Amid aus Creatin (➤ Abb. 10.9). Täglich werden hiervon ca. 1,5 g produziert und im Urin ausgeschieden. Creatinin wird wegen seines niedrigen Molekulargewichts frei filtriert. Bei höheren Plasmakonzentrationen kann es geringfügig sezerniert werden, wodurch die GFR-Bestimmung eventuell beeinträchtigt ist. Berücksichtigt man aber sonstige Ungenauigkeiten bei der Bestimmung und auch spontane Schwankungen der GFR, dann spielt dieser Nachteil von Creatinin eine untergeordnete Rolle.

Berechnung der GFR Für die in den Nierenkörperchen pro Minute filtrierte Menge an Creatinin gilt:

$$(8)\ M_{filtriert} = GFR \times [Creatinin]_{Plasma}$$

und für die im Urin ausgeschiedene Menge:

$$(9)\ M_{Urin} = \dot{V} \times [Creatinin]_{Urin}$$

$\dot{V}$ ist dabei das pro Minute produzierte Urinvolumen. Da nun die filtrierte Menge praktisch gleich der im Urin ausgeschiedenen Menge ist, gilt:

$$(10)\ GFR \times [Creatinin]_{Plasma} = \dot{V} \times [Creatinin]_{Urin}$$

Nach Umformung erhält man:

$$(11)\ GRF = \frac{\dot{V} \times [Creatinin]_{Urin}}{[Creatinin]_{Plasma}}$$

Bei einem gesunden Probanden wäre z. B. $\dot{V}$ = 1,5 ml/min, $[Creatinin]_{Urin}$ = 8 mmol/l und $[Creatinin]_{Plasma}$ = 0,1 mmol/l. Damit beträgt die GFR:

$$(12)\ GFR = \frac{1{,}5 \times 8}{0{,}1}\ ml/min = 120\ ml/min$$

Creatinin-Clearance Der rechte Teil von Gleichung (11) wird auch allgemein Creatinin-Clearance genannt. Darunter versteht man das Plasmavolumen, das pro Minute von Creatinin „gereinigt" wird.

MERKE

Die Creatinin-Clearance ist mit der GFR praktisch identisch.

Klinik GFR-Bestimmung

Ermittlung der Harnflussrate Praktische Probleme bei der GFR-Messung bestehen meist beim Ermitteln der Harnflussrate. Um sie genau zu bestimmen, muss zunächst die Blase vollständig leer sein. Dann werden die Zeit bis zur nächsten Blasenentleerung sowie das Urinvolumen gemessen und hieraus $\dot{V}$ ermittelt. Um $\dot{V}$ genauer bestimmen zu können, wird häufig durch Trinken größerer Volumina eine Wasserdiurese induziert, d. h. die Harnflussrate durch eine verminderte Wasserresorption in der Niere erhöht.

Abschätzung der GFR Statt die GFR exakt zu bestimmen, wird oft nur die Plasmaharnstoff- oder die Plasmacreatininkonzentration gemessen. Dem liegt folgende Überlegung zugrunde: Geht man entsprechend Gleichung (10) von einer konstanten endogenen Produktion von Creatinin aus, dann sollte die Plasmacreatininkonzentration umso höher sein, je niedriger die GFR ist. Das Produkt aus beiden Größen (GFR × $[Creatinin]_{Plasma}$) ist konstant und entspricht der Produktion (und der renalen Ausscheidung) von Creatinin. In der Realität gibt es dabei einige Ungenauigkeiten:

- Mit abnehmender GFR steigt die Plasmacreatininkonzentration hyperbolisch an (➤ Abb. 10.10), was eine nur extrem ungenaue Abschätzung der GFR erlaubt. Die GFR muss massiv reduziert sein (auf etwa 50 ml/min), bevor sich dies am Plasmacreatininspiegel zeigt („stummer Bereich").
- Creatinin wird vermehrt sezerniert, wenn seine Plasmakonzentration steigt.
- Die Produktion von Creatinin ist nicht konstant: Für ein Individuum hängt die produzierte Creatininmenge zum einen generell vom Körperbau und zum anderen vom jeweiligen körperlichen Aktivitätsgrad ab.

Trotz dieser Einschränkungen ist die Methode der Creatinin-Clearance-Bestimmung aufgrund ihrer Einfachheit als grober Test zur GFR-Ermittlung geeignet und in den Kliniken weltweit verbreitet.

Renale Clearance

Analog zur Berechnung der GFR lässt sich für jeden Bestandteil des Ultrafiltrats die renale Clearance errechnen, also jenes Plasmavolumen, das pro Minute von der jeweiligen Substanz befreit wird.

Harnstoff Beispielsweise errechnet sich die renale Clearance von Harnstoff folgendermaßen:

$$(13)\ C_{Hst} = \frac{\dot{V} \times [Hst]_{Urin}}{[Hst]_{Plasma}}$$

Hierbei entspricht $\dot{V}$ dem pro Minute produzierten Urinvolumen, $[Hst]_{Urin}$ und $[Hst]_{Plasma}$ den Harnstoffkonzentrationen im Urin und Plasma. C_{Hst} beträgt normalerweise ca. 60 ml/min.

Fraktionelle Clearance Die renale Clearance für D-Glucose beträgt dagegen im Normalfall 0 ml/min, da D-Glucose annähernd vollständig resorbiert wird. Häufig gibt man die renale Clearance in Prozent der GFR an und spricht von der fraktionellen Clearance oder fraktionellen Ausscheidung. Entsprechend beträgt diese für Harnstoff ca. 50%, für D-Glucose 0%.

10.4.3 Autoregulation der GFR

Die Autoregulation der Nierendurchblutung dient der GFR-Homöostase (➤ Abb. 10.3). Die GFR nimmt – auch wenn die obere Autoregulationsgrenze von 27 kPa (200 mmHg) durchbrochen wird – im Gegensatz zum RBF zunächst nur wenig zu. Die Mechanismen, die für die Autoregulation verantwortlich sind, wurden in ➤ Kap. 10.3.3 besprochen.

Hormonrezeptoren Glomeruli weisen Rezeptoren für einige Hormone und Autakoide (Gewebshormone) wie Adenosin, Serotonin, Histamin, Prostaglandine, atriales natriuretisches Peptid und Angiotensin II auf. Zudem kontrollieren diese Rezeptoren die Botenstoffe cAMP und cGMP. Inwieweit cAMP und cGMP die Permeabilität des glomerulären Filters, seine Permselektivität, die Durchblutung des Glomerulus und die Mesangialzellfunktion regeln, ist noch nicht eindeutig nachgewiesen.

Weitere Regulationsmechanismen Über den Macula-densa-Mechanismus (➤ Kap. 10.3.3) passt sich die Filtration an die Leistungsfähigkeit des Tubulus an. Auch das umgekehrte Phänomen, die Anpassung der tubulären Resorption an die Filtrationsleistung, ist nachweisbar. Wenn die GFR ansteigt, steigt auch die „maximale" Transportkapazität des proximalen Nephrons. Dieser Vorgang wird rein phänomenologisch als glomerulotubuläre Balance bezeichnet (➤ Kap. 10.5.2).

147 Fall: Glomeruläre Filtration

Klinik Kompensationsfähigkeiten der Nieren

Sobald die glomeruläre Filtrationsleistung sinkt, häufen sich harnpflichtige Substanzen im Körper an. Dabei steigt die Creatininplasmakonzentration nur langsam an (➤ Abb. 10.10), weil noch funktionstüchtige Restnephrone teilweise den Untergang von Glomeruli und zugehöriger Tubuli kompensieren und ihre Filtrationsraten und tubuläre Stromstärken erhöhen. Entsprechende Regelvorgänge im Rahmen der glomerulotubulären Balance verhindern erhebliche Verluste z. B. von HCO_3^-, Glucose oder Aminosäuren, sodass der Allgemeinzustand des Patienten und dessen Urinbefund trotz erheblich eingeschränkter glomerulärer Filtration noch lange Zeit unauffällig bleiben können (s. a. Patientenfall).

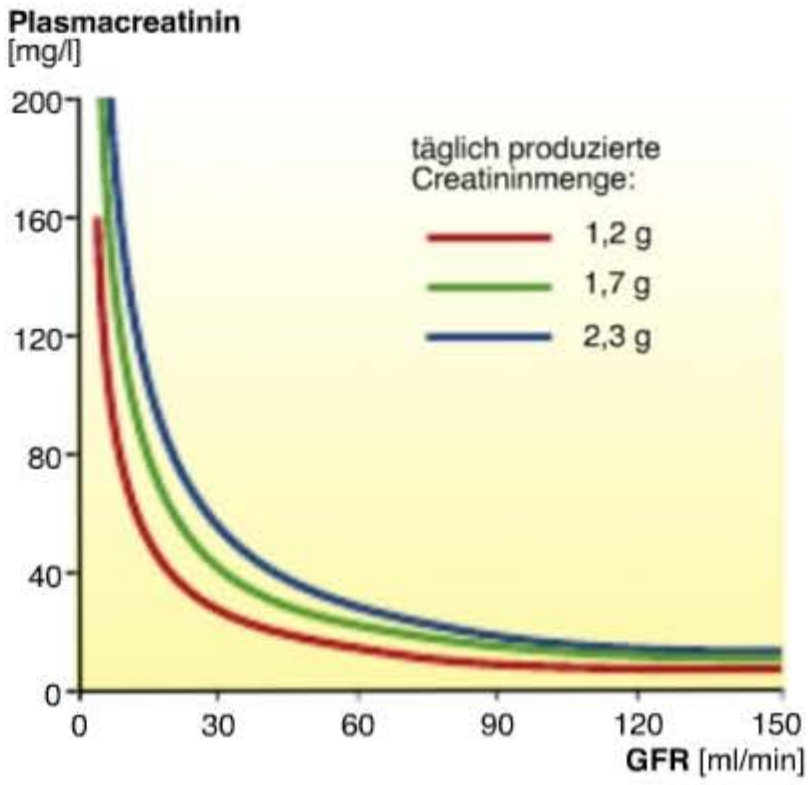


Abb. 10.10 Abhängigkeit der Plasmacreatininkonzentration von der glomerulären Filtrationsrate (GFR). Die täglich produzierte und über die Niere durch Filtration ausgeschiedene Creatininmenge entspricht GFR × $[Creatinin]_{Plasma}$ und bestimmt die Form der Hyperbel: normale (grün), geringe (rot) und erhöhte (blau) Produktion. Zur Bestimmung der GFR reicht nach dem Sachverhalt, wie er in der Abbildung dargestellt ist, die Plasmacreatininkonzentration nicht aus. Es muss auch die täglich produzierte Creatininmenge bzw. die im Urin ausgeschiedene Menge (= $[Creatinin]_{Urin}$ × Harnzeitvolumen) bekannt sein. Dann gilt GFR = $[Creatinin]_{Urin}$ × Harnzeitvolumen)/$[Creatinin]_{Plasma}$.

10.5 Tubuläre Transportmechanismen

Zur Orientierung

Die einzelnen Nephronabschnitte verfügen über vielfältige Transportmechanismen, um die Resorption und Sekretion von Elektrolyten und organischen Harnbestandteilen sicherzustellen. Der Transport vieler Elektrolyte und organischer Substanzen ist an die Pumpaktivität der basolateralen Na^+-K^+-ATPase gekoppelt. Wasser wird passiv transportiert. Im proximalen Nephron werden 60–70% der filtrierten NaCl-Menge resorbiert. Genauso wie die Resorption von Wasser geschieht dies hauptsächlich parazellulär, während $NaHCO_3$ im Wesentlichen transzellulär resorbiert wird. In der dicken aufsteigenden Henle-Schleife wird ein weiterer erheblicher Teil des filtrierten NaCl (ca. 30%) resorbiert. Da hier kein Wasser resorbiert wird, ist die Tubulusflüssigkeit am Ende dieses Nephronsegments im Vergleich zum Plasma hypoton.
Das distale Nephron und das Sammelrohr passen die Zusammensetzung des Urins an die Bedürfnisse des Organismus an. Die Transportraten sind relativ gering und werden von Hormonen wie ADH und Aldosteron reguliert. Diuretika hemmen die NaCl- und Wasserresorption im Nephron. Sie erzeugen hierdurch eine Harnflut (Diurese) und Salzmehrausscheidung (Salurese).

10

10.5.1 Voraussetzungen

Anatomie

Das am Harnpol des Glomerulus beginnende Tubulussystem eines Nephrons gliedert sich in mehrere Abschnitte:

- proximaler Tubulus (bestehend aus einem gewundenen und einem geraden Teil, wobei der gerade Teil bereits zur Henle-Schleife gerechnet wird),
- Henle-Schleife,
- distaler Tubulus (ebenfalls bestehend aus einem geraden und einem gewundenen Teil, wobei der gerade Teil noch zur Henle-Schleife gerechnet wird),
- Verbindungsstück zum Sammelrohr (jeweils etwa 10 Nephrone münden in ein Sammelrohr).

Abgesehen von den dünnen Teilen der Henle-Schleife weisen alle Nephronsegmente eine komplexe Zytoarchitektur auf. Die luminale Membranoberfläche der Epithelzellen wird vergrößert durch Mikrovilli; besonders deutlich ist dies im proximalen Tubulusabschnitt (**Bürstensaummembran,** ➤ Abb. 10.12a). Die basale Zellmembranoberfläche ist durch tiefe Einfaltungen ebenfalls vergrößert. Man spricht deshalb richtiger von der basolateralen Membran. Die Zellen sind mitochondrienreich, was auf ihre hohe Stoffwechselaktivität hinweist. Miteinander sind die Zellen teilweise durch Desmosomen und an den luminalen Zellpolen durch sog. **Schlussleisten** verbunden. Diese Schlussleisten sind jedoch in den proximalen Tubulusabschnitten sehr einfach gebaut und berühren sich nur an wenigen Stellen. Sie sind für kleine Ionen und Wasser permeabel. Im distalen Nephron sind die Schlussleisten dagegen weitaus komplexer und sehr dicht.

Funktionen im Überblick

Den anatomischen Abschnitten des Tubulussystems lassen sich grob folgende Funktionen zuordnen (wichtige Transportsysteme sind in ➤ Abb. 10.11 gezeigt):

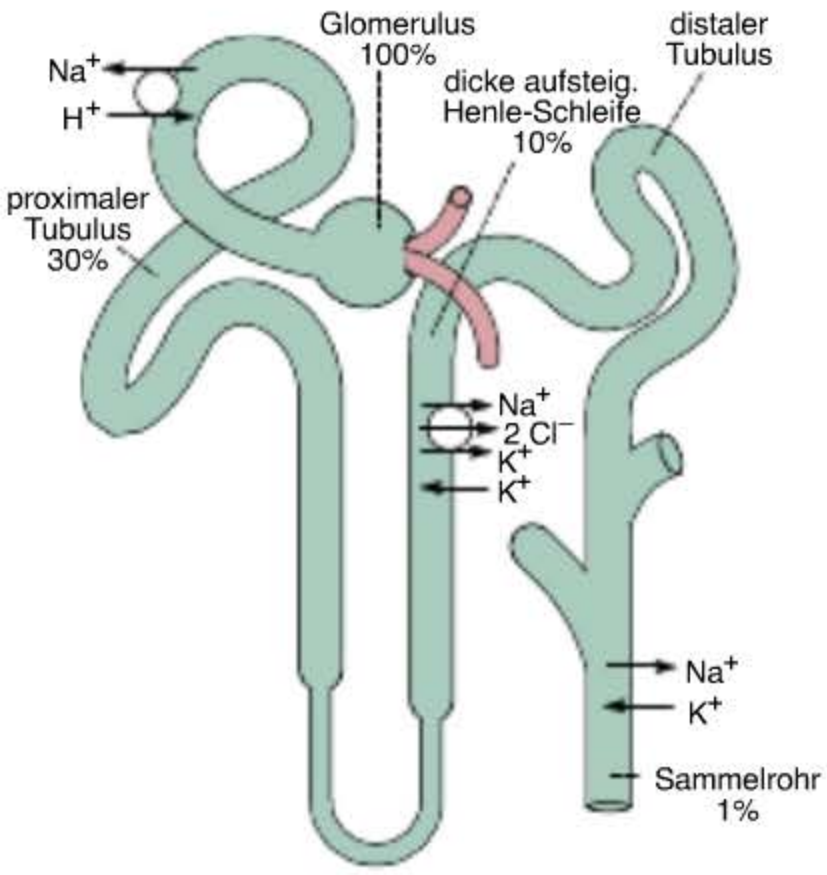


Abb. 10.11 Nephron und Sammelrohr im Überblick. Die Prozentangaben stehen für die Wiederfindungsraten von Na^+ und Cl^-, die Transportprinzipien werden in ➢ Abb. 10.12 weiter erläutert.

- proximaler Tubulus: Resorption aller wichtigen Stoffe und von etwa zwei Dritteln der filtrierten Flüssigkeit,
- Henle-Schleife: Aufbau eines osmotischen Gradienten,
- distaler Tubulus: Regulierung (und ggf. entsprechende Resorption) des Wasser- und Elektrolythaushalts unter Einfluss von Hormonen,
- Verbindungsstück zum Sammelrohr: Überleitung zum Sammelrohr.

Das Sammelrohr hat dann noch die wichtige Funktion der ggf. weiteren Konzentrierung des Harns. In ➢ Abb. 10.11 und ➢ Abb. 10.12 ist der jeweilige tubuläre Transport von NaCl in den einzelnen Abschnitten bzw. im Sammelrohr gezeigt.

Sauerstoffverbrauch

Die Resorption von NaCl und Wasser ist eine aktive Transportleistung der Tubuluszellen, die dafür relativ viel Sauerstoff verbrauchen – deutlich mehr als für die basalen Erhaltungsprozesse der Tubuluszellen notwendig ist:

- Im Normalzustand werden pro Minute ca. 20 mmol NaCl resorbiert und hierfür ca. 18 ml O_2 verbraucht.
- Der basale O_2-Verbrauch beträgt dagegen nur 3 ml/min.

Zwischen der Transportarbeit und der O_2-Aufnahme besteht demzufolge eine enge lineare Beziehung (➢ Abb. 10.13).

Legt man zugrunde, dass bei aerobem Stoffwechsel von Kohlenhydraten 6 mol ATP/mol O_2 produziert werden, dann entspricht die Steigung der Geraden in ➢ Abb. 10.13 5 mol NaCl/mol ATP. Dieses Verhältnis ist deutlich ökonomischer als die Stöchiometrie der Na^+-K^+-ATPase, die pro verbrauchtes ATP nur 3 Na^+ aus der Zelle heraustransportiert (und 2 K^+ hineintransportiert). Im Folgenden wird deutlich, wie in der Niere trotz Inanspruchnahme der Na^+-K^+-ATPase eine mittlere Stöchiometrie von 5 mol Na^+/mol ATP zustande kommt.

10.5.2 Funktionen von Nephronabschnitten und Sammelrohr

Im Folgenden werden wichtige Mechanismen des Ionentransports in den einzelnen Abschnitten des Nephrons und im Sammelrohr dargestellt (➢ Tab. 10.3). Diese Mechanismen werden im ➢ Kap. 10.5.5 für die nachfolgend teilweise schon genannten und weitere Substanzen aufgegriffen und ergänzt.

Proximales Nephron

In diesem Nephronabschnitt werden ca. 60–70% der filtrierten Menge an NaCl und Wasser resorbiert, des Weiteren über 90% des filtrierten Bicarbonats.

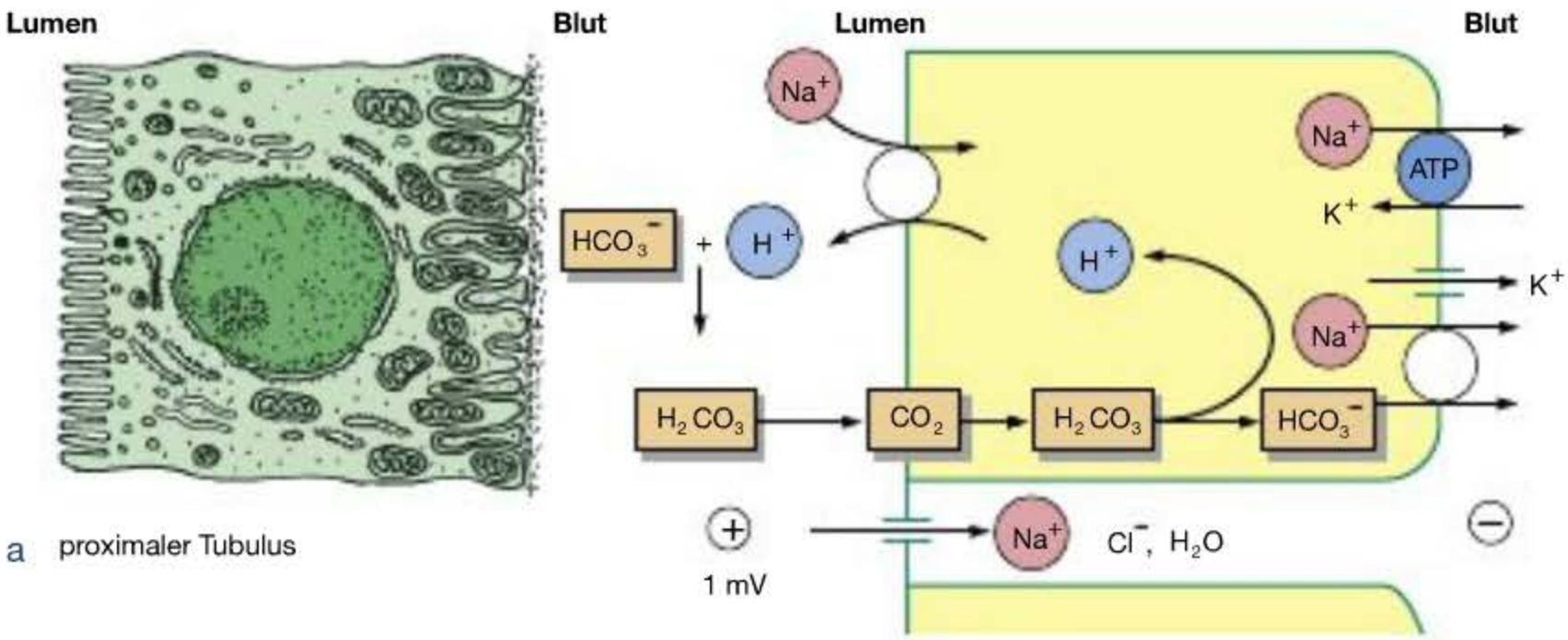
Transzellulärer Weg

Natriumtransport in die Zelle Na^+ gelangt über die luminale Membran im Austausch gegen Protonen in die Zelle. Das hierfür verantwortliche Membrantransportprotein ist ein sog. Carriersystem. Die Triebkräfte der beteiligten Ionen legen hierbei die Transportrichtung fest. Die Na^+-Konzentration in den Tubuluszellen beträgt etwa ein Zehntel der extrazellulären Na^+-Konzentration. Dagegen ist die Protonenkonzentration in den Zellen geringfügig höher als im Extrazellulärraum. Die Transportrate hängt von der Rate des einzelnen Transportsystems und dessen Dichte pro Fläche ab. Das Na^+/H^+-Austauschsystem ist an jeder Stelle der luminalen Membran vorhanden. Es wird durch intrazelluläre Azidose aktiviert. Die sezernierten Protonen entstammen der Kohlensäure, die als CO_2 in die Zelle aufgenommen, intrazellulär zu Kohlensäure rehydratisiert wird und dann in HCO_3^- und H^+ dissoziiert. Die luminale Kohlensäure bildet sich wiederum aus den sezernierten Protonen und Bicarbonat. Die membranständige Carboanhydratase ist dafür verantwortlich, dass aus Kohlensäure das leicht membrangängige CO_2 und intrazellulär aus CO_2 wieder Kohlensäure gebildet wird. HCO_3^-, das bei der zytosolischen Dissoziation von Kohlensäure entsteht, verlässt die Zelle über die basolaterale Membran mithilfe eines Carriersystems (Na^+-$3HCO_3^-$-Kotransportsystem).

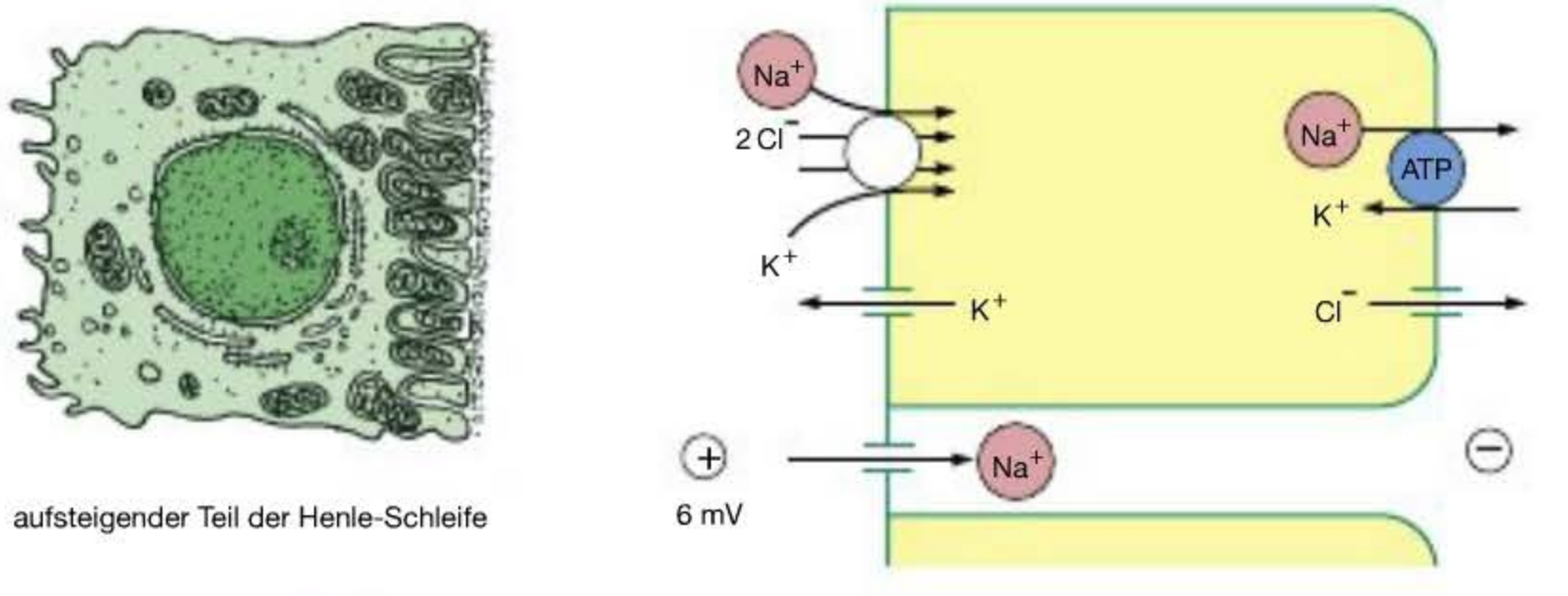
Natriumtransport in die Blutbahn Na^+ wird unter ATP-Verbrauch im Austausch gegen K^+ aus der Zelle in die Blutbahn transportiert. In der Bilanz sind hierdurch Na^+ und HCO_3^- transzellulär resorbiert worden.

Parazellulärer Weg

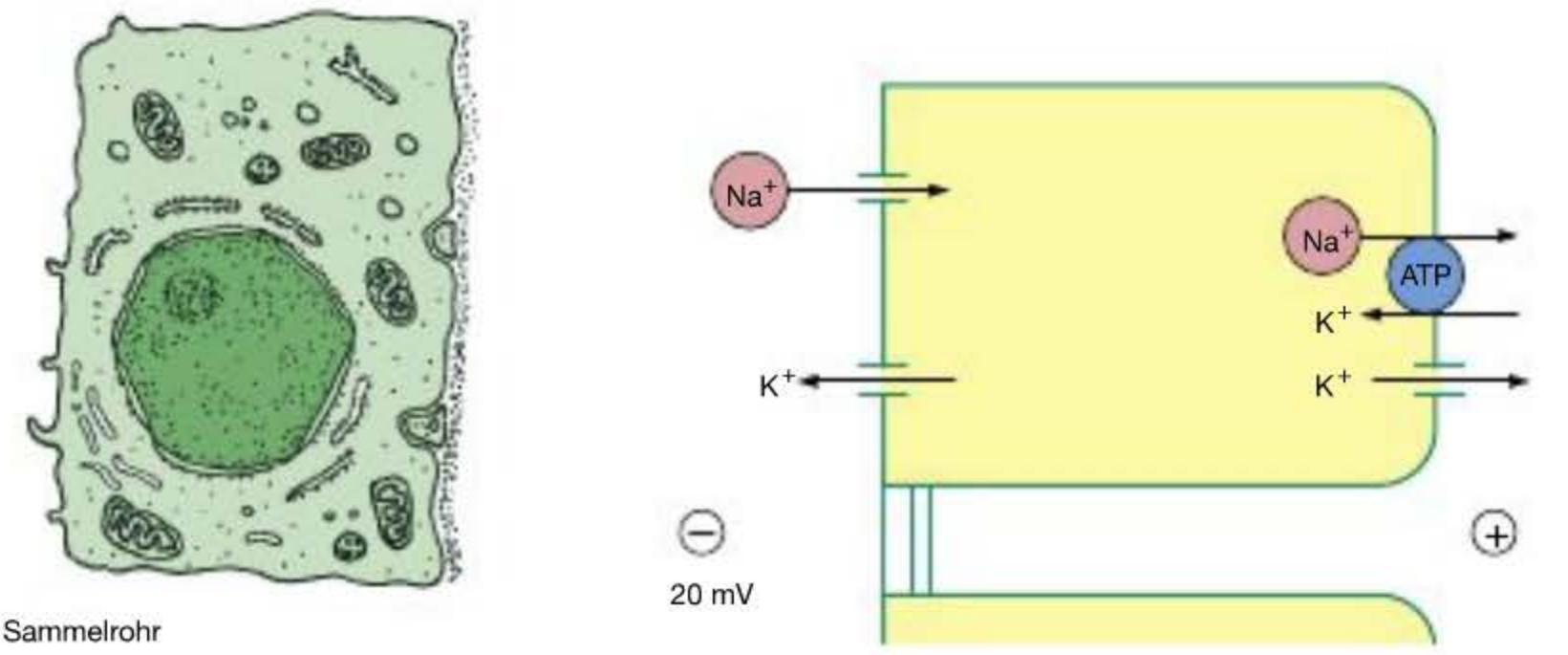
Solvent Drag Durch die bevorzugte Resorption von HCO_3^- zusammen mit Na^+ steigt im Tubuluslumen die Cl^--Konzentration an. Umgekehrt ist die HCO_3^--Konzentration in den ba-



a proximaler Tubulus



b aufsteigender Teil der Henle-Schleife



c Sammelrohr

Abb. 10.12 Tubulärer Transport von NaCl. Links sind jeweils die elektronenmikroskopischen Bilder (nachgezeichnet), rechts die Prinzipien des Transports dargestellt.
a Am Ende des proximalen Tubulus ist die Tubulusflüssigkeit im Vergleich zum Plasma isoton.
b Am Ende der dicken aufsteigenden Henle-Schleife beträgt die tubuläre NaCl-Konzentration ca. 30 mmol/l.
c Im Sammelrohr wird die luminale Na^+-Konzentration auf ein Minimum reduziert.

solateralen Einfaltungen und lateralen Spalten zwischen den Zellen erhöht. Da die Schlussleisten für HCO_3^- relativ impermeabel sind, übt HCO_3^- einen osmotischen Druck aus, der zur Wasserbewegung vom Lumen in die lateralen Spalten und damit auf die Blutseite führt. In diesem osmotisch induzierten Wasserstrom werden auch kleine Teilchen wie Na^+ und Cl^- mitgerissen (Solvent Drag) – und die auf diese Weise passiv transportierten Mengen an Na^+ und Cl^- sind erheblich. Sie entsprechen etwa 30% der Gesamtmenge an proximal resorbiertem Na^+ und 50% der Cl^--Menge.

Osmolarität Die Gesamtosmolarität diesseits und jenseits des Tubulusepithels bleibt konstant bei ca. 300 mosmol/l: Die Tubulusflüssigkeit enthält einen hohen Cl^--Anteil, also leicht permeable Anionen, während die peritubuläre Flüssigkeit einen hohen HCO_3^--Anteil, also impermeable Anionen, aufweist.

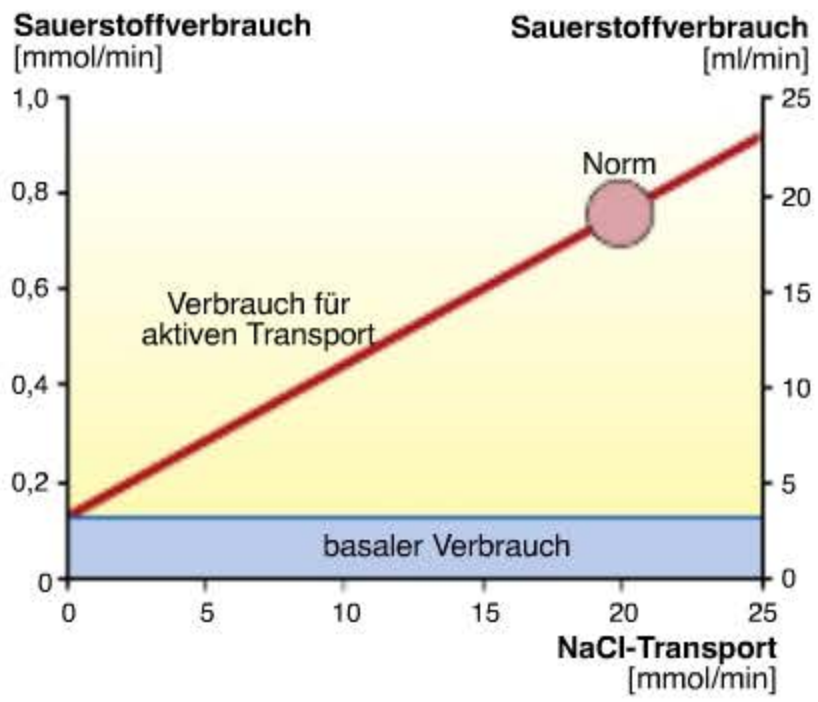


Abb. 10.13 Sauerstoffverbrauch der Niere. Zusätzlich zum basalen, resorptionsunabhängigen Verbrauch von ca. 3 ml/min verbraucht die Niere in dem Maße mehr Sauerstoff, in dem der NaCl-Transport zunimmt. Der Normbereich von 17–18 mmol NaCl/min (15–18 ml O_2/min) ist als Kreis eingetragen.

Man spricht deshalb auch von scheinbarer peritubulärer Hyperosmolarität.

Diffusionspotenzial Neben der Solvent-Drag-Komponente diffundiert Cl^- in die lateralen Spalten. So ergibt sich ein Cl^--Konzentrationsgradient über das Epithel und damit ein Diffusionspotenzial, das lumenpositiv polarisiert ist. Dieses elektrische Potenzial ist für ein weiteres Drittel der Na^+-Resorption verantwortlich.

Bilanz

Ionen In der Bilanz ergibt sich für Na^+, Cl^- und HCO_3^-:

- Natrium wird zu zwei Dritteln parazellulär resorbiert, zu 1 Drittel transzellulär,
- Chlorid wird fast vollständig parazellulär transportiert,
- das gesamte HCO_3^- wird transzellulär resorbiert.

Am Ende des proximalen Nephrons enthält die Tubulusflüssigkeit nur noch 30–40% des filtrierten NaCl und Wassers. Die HCO_3^--Konzentration ist auf ca. 6 mmol/l abgesunken.

Stöchiometrie Legt man die Pumpenstöchiometrie von 3 Na^+/ATP zugrunde, errechnet sich für die Resorption ein Verhältnis von bis zu 9 mol NaCl/mol ATP. Hieraus wird deutlich, dass der parazelluläre Weg im proximalen Nephron einen besonders ökonomischen Resorptionsmechanismus gewährleistet.

Osmolarität Durch die Epithelien des proximalen Tubulus lassen sich keine wesentlichen Konzentrationsgradienten aufbauen. Die Osmolarität der Tubulusflüssigkeit ist aber im Vergleich zum Ultrafiltrat unverändert und praktisch plasmaisoton.

Glomerulotubuläre Balance

Die fraktionelle, d. h. die auf die filtrierte Menge bezogene Resorption von NaCl und Wasser bleibt im proximalen Tubulus auch dann annähernd konstant, wenn sich das Einzelnephron-

Tab. 10.3 Vergleich der einzelnen Nephronabschnitte.

Kriterium	Proximales Nephron	Henle-Schleife	Distales Nephron/Sammelrohr
anatomische und physiologische Voraussetzungen	Bürstensaum, große luminale Oberfläche, daher gut resorptionsfähig, relativ offene Schlussleisten, daher keine großen Konzentrationsdifferenzen möglich	Schlussleisten mäßig dicht, keine Wasserresorption im aufsteigenden Teil der Henle-Schleife	Schlussleisten sehr dicht, große Konzentrationsdifferenzen möglich, Zwischenzellen sezernieren H^+ (Typ A) bzw. HCO_3^- (Typ B)
Hauptaufgaben	Resorption von allen Substanzen, die im Körper bleiben sollen, und von Wasser	Harnverdünnung, Aufbau eines osmotischen Konzentrationsgradienten	Feinregulierung der auszuscheidenden bzw. der zu retinierenden Substanzen, Harnkonzentrierung
wesentliche Mechanismen	• Na^+-K^+-Pumpe in der basolateralen Membran • sekundär aktiver Transport • Carboanhydratase • Solvent Drag • elektrischer Gradient	• Na^+-K^+-Pumpe in der basolateralen Membran • sekundär aktiver Transport (Na^+-$2Cl^-$-K^+-Kotransportsystem) • elektrischer Gradient • Harnstoffrezirkulation	• Na^+-K^+-Pumpe in der basolateralen Membran • elektrischer Gradient
wesentliche Regulationsmechanismen	glomerulotubuläre Balance	Macula densa	Aldosteron (Natrium), ADH (Wasser), ANP (Natrium)

filtrat ändert. Diese Abstimmung zwischen GFR und tubulärer Resorption wird glomerulotubuläre Balance genannt. Ein solcher Regelvorgang erscheint dringend erforderlich, um bei „überrannter" Autoregulation, sozusagen an letzter Front, erhebliche Kochsalz- und Wasserverluste zu vermeiden.

Peritubulärer onkotischer Druck Früher wurde angenommen, dass für dieses Phänomen der peritubuläre onkotische Druck verantwortlich sei. Dabei ging man von der Vorstellung aus, dass bei vermehrter Filtration und somit erhöhter Filtrationsfraktion der peritubuläre onkotische Druck, verursacht durch (nicht filtrierbare) Proteine, zunehmen sollte. Wahrscheinlich trifft dieses einfache Konzept nicht zu.

Tubulärer Faktor Heute vermutet man einen tubulären Faktor, der für dieses Regulationsphänomen verantwortlich sein soll. Einiges spricht dafür, dass das luminale HCO_3^- der entscheidende Faktor ist. Die glomerulotubuläre Balance erstreckt sich nicht nur auf die Resorption von NaCl und Wasser, sondern auch auf andere im Ultrafiltrat enthaltene resorbierte Bestandteile wie Glucose, Aminosäuren oder Phosphat.

Dicke aufsteigende Henle-Schleife

Kennzeichnend für die Henle-Schleife ist, dass Wasser kaum resorbiert wird, sodass die Tubulusflüssigkeit am Ende dieses Nephronabschnitts deutlich hypoton ist (weshalb dieser Nephronabschnitt auch als Verdünnungssegment bezeichnet wird). In der Henle-Schleife werden etwa 30% des filtrierten NaCl resorbiert. Die Resorptionsleistung hängt vom Angebot ab: Ist die Resorption im proximalen Nephron z. B. durch Regelmechanismen oder durch Pharmaka reduziert, kann die dicke aufsteigende Henle-Schleife entsprechend mehr transportieren. Die Verdünnung der Tubulusflüssigkeit ist dann vermindert oder erst kurz vor Erreichen der Macula densa abgeschlossen. Umgekehrt baut sich die maximale Hypotonizität bei vermindertem NaCl-Angebot an die dicke aufsteigende Henle-Schleife schon lang vor Erreichen der Macula densa auf.

Transzellulärer Weg

Na^+ wird über die luminale Membran zusammen mit zwei Cl^- und einem K^+ von einem Na^+-$2Cl^-$-K^+-Kotransportsystem aufgenommen. K^+ rezirkuliert über die luminale Membran durch Kaliumkanäle. Na^+ wird auf der Blutseite durch die Na^+-K^+-ATPase im Austausch gegen K^+ aus der Zelle transportiert (➤ Abb. 10.12b). Cl^- verlässt die Zelle ebenfalls auf der Blutseite durch Cl^--Kanäle.

MERKE

Na^+-gekoppelte Aufnahmesysteme wie das des Na^+-$2Cl^-$-K^+-Kotransportsystems werden als sekundär aktive Transportsysteme bezeichnet, weil sie energetisch an die Na^+-K^+-ATPase gekoppelt sind.

149 Animation: Niere – Gegenstromprinzip

Parazellulärer Weg

Die polare Verteilung der Ionenkanäle in diesem Nephronsegment bringt es mit sich, dass ein transepitheliales, elektrisches, lumenpositives Potenzial von ca. 5–10 mV aufgebaut wird. Dieses Potenzial treibt etwa 50% des resorbierten Na^+ zwischen den Zellen durch den parazellulären Weg. Die Schlussleisten dieses Nephronsegments sind im Vergleich zum proximalen Tubulus etwas komplizierter gebaut. Sie sind durchlässig für kleine Kationen, aber relativ undurchlässig für Anionen und Wasser.

Bilanz

Ionen In der Bilanz werden in diesem Nephronsegment 2 Cl^- und 1 Na^+ transzellulär resorbiert.

Stöchiometrie Das zweite Na^+ wird passiv parazellulär resorbiert. Damit beträgt die Stöchiometrie in diesem Nephronsegment 6 mol NaCl/mol ATP und ist somit immer noch doppelt so groß wie die der Na^+-K^+-ATPase, die für den aktiven Transport verantwortlich ist. Wieder kommt diese Ökonomie durch die Eigenschaften des parazellulären Wegs zustande.

Osmolarität Dieses Nephronsegment lässt über den parazellulären Weg nur die passive Resorption von kleinen Kationen, aber keinen Wasserfluss zu. Am Ende des Nephronabschnitts ist die Tubulusflüssigkeit deutlich hypoton (ca. 60–100 mosmol/l). Damit kann sich hier – im Gegensatz zum proximalen Tubulus – ein transepithelialer osmotischer Gradient aufbauen.

Macula densa

Die Macula-densa-Zellen sind spezifisch umgebaute Zellen der dicken aufsteigenden Henle-Schleife bzw. des distalen Tubulus. Indem diese Zellen mit dem gleichen Na^+-$2Cl^-$-K^+-Kotransportsystem diese Ionen über die luminale Membran aufnehmen, registrieren sie die Zusammensetzung der frühdistalen Tubulusflüssigkeit. Ist die maximale Transportkapazität der dicken aufsteigenden Henle-Schleifen erreicht, steigt die luminale NaCl-Konzentration auf Werte um 50 mmol/l und darüber an – die Macula-densa-Zellen melden dies an „ihren" Glomerulus und lösen damit eine Verminderung der Filtrationsrate aus.

Klinik Bartter-Syndrom

Ein genetischer Defekt von Na^+-$2Cl^-$-K^+-Kotransport, Chlorid- oder Kaliumkanal ist die Ursache des Bartter-Syndroms. Die Erkrankung ist gekennzeichnet durch gestörte Harnkonzentrierung, Natriurese, Hypokaliämie und erniedrigten Blutdruck trotz eines hochregulierten Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems.

Distales Nephron

Das distale Nephron ist morphologisch und funktionell sehr unterschiedlich (heterogen). Bei unterschiedlichen Spezies ist

die Abgrenzung verschiedener Abschnitte mehr oder weniger deutlich. Vereinfacht kann man festhalten, dass sich an das Macula-densa-Segment mit einer Länge von mehreren hundert Mikrometern ein kurzes Segment des frühdistalen Tubulus anschließt, in dem ca. 10% des filtrierten NaCl, aber wenig Wasser resorbiert werden. Für die NaCl-Aufnahme in diesem Nephronsegment ist wahrscheinlich ein NaCl-Kotransportsystem in der luminalen Membran verantwortlich. Wieder bewirkt die Na^+-K^+-Pumpe den Na^+-Auswärtstransport. An dieses Segment schließt sich der spätdistale Tubulus an, der in seinen Eigenschaften dem Sammelrohr entspricht.

Sammelrohr

Das Sammelrohr besitzt 3 unterschiedliche Zelltypen:
- protonensezernierende A-Zwischenzellen,
- bicarbonatsezernierende B-Zwischenzellen,
- Na^+-resorbierende Hauptzellen.

Transportprozesse der Hauptzellen

Die luminale Membran der Hauptzellen („principal cells") enthält Natrium- und Kaliumkanäle. Na^+ strömt durch die Natriumkanäle in die Zelle ein (➤ Abb. 10.12c) – die Triebkraft für diesen Einstrom beträgt ca. 100–150 mV. Einerseits trägt zu dieser Triebkraft das Membranpotenzial von –40 bis –80 mV bei, andererseits der Konzentrationsgradient für Na^+, der über diese Membran ca. 60 mV beträgt.

Na^+ wird mithilfe der basolateralen Na^+-K^+-ATPase aus der Zelle heraustransportiert. Da Na^+ durch Ionenkanäle in die Hauptzellen gelangt, wird die luminale Membran depolarisiert, und es baut sich ein transepitheliales, lumennegatives elektrisches Potenzial auf. Je stärker die Depolarisation der luminalen Membran, desto größer ist die Triebkraft für den K^+-Verlust durch die Kaliumkanäle der luminalen Membran. Hieraus wird deutlich, dass eine erhöhte Na^+-Resorption in diesem Tubulussegment einen erhöhten renalen K^+-Verlust bedingt.

MERKE

Die K^+-Sekretion ist funktionell an die Na^+-Resorption gekoppelt. Je mehr Natrium von den Hauptzellen resorbiert wird, desto mehr Kalium wird sezerniert und umgekehrt.

Regulation der Hauptzellen

NaCl-Kontrolle Die Schlussleisten der Sammelrohre sind sehr komplex und dementsprechend dicht. Damit beträgt die Stöchiometrie hier zwar nur 3 mol Na^+/mol ATP, es sind aber erhebliche Na^+-Konzentrationsgradienten möglich. So entsteht unter dem Einfluss von Aldosteron (➤ Kap. 10.7.1) ein extrem Na^+-armer Urin.

Das Sammelrohr dient der Feinkontrolle der NaCl-Resorption. Auch wenn es hierbei „nur" um wenige Prozent der filtrierten Menge geht, ist diese Feinkontrolle für den Gesamtorganismus ein entscheidender Mechanismus. Die tägliche Ausscheidung von NaCl im Urin kann dadurch auf wenige Gramm vermindert oder auf bis zu 20 g erhöht werden. Das Ausmaß der NaCl-Resorption im Sammelrohr hängt vom Angebot und von dort angreifenden Regelfaktoren (v. a. Aldosteron) ab.

Wasserausscheidung Die Hauptzellen kontrollieren darüber hinaus das Ausmaß der Wasserausscheidung. Unter dem Einfluss des Hormons Adiuretin (ADH) werden in diesen Zellen, vermittelt durch cAMP, Wasserkanäle (Aquaporine) in die luminale Membran eingebaut. Die basolaterale Membran dieser Zellen ist, wie die aller Nephronsegmente, gut wasserpermeabel. Da nun die peritubuläre Flüssigkeit im Vergleich zur luminalen Flüssigkeit stark hyperton ist, wird durch den Einbau von Wasserkanälen in die luminale Membran Wasser aus dem Lumen resorbiert. So wird sich die Tubulusflüssigkeit der Osmolarität der peritubulären Flüssigkeit (bis zu 1500 mosmol/l beim Menschen) angleichen. Damit wird ein gegenüber dem Plasma stark hypertoner Urin ausgeschieden und entsprechend Wasser gespart. Ist der Körper ausreichend hydriert, wird die Ausschüttung von ADH unterdrückt und damit ein stark verdünnter Urin ausgeschieden. Der Kontrollbereich von ADH beinhaltet ca. 10% des filtrierten Wassers. Damit kann bei maximaler ADH-Sekretion das Urinvolumen auf ca. 0,7 l/d reduziert werden und bei maximaler Suppression von ADH auf über 20 l/d ansteigen.

Klinik **Diabetes insipidus**

Wenn die ADH-Freisetzung im zentralen Nervensystem gestört ist, kann es zum zentralen Diabetes insipidus (Diabetes = Harnflut; insipidus = geschmacklos) kommen. Der ADH-Mangel kann dabei verursacht sein durch Zerstörung der ADH-bildenden Nervenzellen im Hypothalamus bzw. Hypophysenhinterlappen oder durch exogene Einflüsse wie z. B. Kälte oder Alkohol. Es ist aber auch möglich, dass die ADH-Wirkung in der Niere beeinträchtigt ist (renaler bzw. peripherer Diabetes insipidus). Ursachen dafür sind defekte Wasserkanäle in den Sammelrohren oder Entzündungen im Nierenmark. In jedem Fall ist der Diabetes insipidus durch Harnflut (Polyurie) und übermäßigen Durst (Polydipsie) charakterisiert.

Zwischenzellen

In den oberen Bereichen des Sammelrohrs tauchen sog. Zwischenzellen (Schaltzellen; „intercalated cells") auf. Sie sind in den Epithelverband der Hauptzellen einzeln eingestreut und nehmen nach distal an Häufigkeit zu. Die Zwischenzellen haben 2 Funktionszustände: Entweder transportieren sie H^+ (protonensezernierende A-Zwischenzellen) oder HCO_3^- (bicarbonatsezernierende B-Zwischenzellen) in die Tubulusflüssigkeit. Welcher Funktionszustand jeweils vorliegt, richtet sich nach den Bedürfnissen des Gesamtorganismus. Muss der Organismus viel Säure loswerden, dominiert der Typ A. Bei drohendem Basenüberschuss ist es umgekehrt. Die Umwandlung von Typ A zu B bzw. B zu A geschieht dabei in ein und dersel-

ben Zelle, und zwar dadurch, dass entsprechende Transportproteine „die Seiten" wechseln, nämlich entweder in die luminale oder basolaterale Membran eingebaut werden. Eine zentrale Rolle spielt dabei eine Protonenpumpe (wahrscheinlich eine primär aktive H^+-K^+-ATPase), die in sehr ähnlicher Form in den Belegzellen der Magenschleimhaut auftritt und dort für die Säuresekretion verantwortlich ist. Die Plastizität der Zwischenzellen des Sammelrohrs führt zur perfekten Anpassung der renalen Säure-Basen-Ausscheidung an die jeweilige metabolische Situation.

10.5.3 Harnkonzentrierung im Gegenstromsystem

Das Gegenstromsystem der Niere dient der Harnkonzentrierung und damit der Wassereinsparung. So lässt sich eine maximale Antidiurese (0,5–1 l/d) erreichen.

Beteiligte Strukturen

Drei Strukturen stehen sich in unmittelbarer Nachbarschaft gegenüber:

- das absteigende proximale Nephron (Pars recta) mit dem anschließenden dünnen absteigenden Schenkel der Henle-Schleife,
- die dünne und die dicke aufsteigende Henle-Schleife,
- das Sammelrohr.

Die Flussrichtung ist im absteigenden Schleifenschenkel und im Sammelrohr papillenwärts, im aufsteigenden Schleifenschenkel dagegen rindenwärts gerichtet (daher Gegenstromsystem). Das Gegenstromsystem erstreckt sich über 2 Zonen: die Rinden- und äußere Markzone mit dicken Schleifenschenkeln und die innere Mark- und Papillenzone mit dünnen Schleifenschenkeln.

Mechanismus

NaCl als Motor Der einzige aktive Antrieb für das Gegenstromsystem ist die NaCl-Resorption in der dicken aufsteigenden Henle-Schleife (➤ Abb. 10.14). NaCl wird hier resorbiert, ohne dass Wasser nachfolgen kann. Dadurch werden das umgebende Interstitium und die sich damit im Ausgleich befindlichen Vasa recta hyperton. Auf jeder Ebene kann hierdurch ein osmotischer Gradient zwischen aufsteigender Henle-Schleife und Umgebung von ca. 200 mosmol/l entstehen. Das absteigende proximale Nephron (Pars recta) und das Sammelrohr (unter dem Einfluss von ADH) sind gut wasserpermeabel. Daher wird aus papillenwärts strömender Tubulusflüssigkeit kontinuierlich Wasser abgezogen (➤ Abb. 10.15). Die Tubulusflüssigkeit, die in die dünne absteigende Henle-Schleife eintritt, ist deshalb hyperton. Auch dieser Nephronabschnitt ist gut wasserpermeabel, hingegen für NaCl undurchlässig.

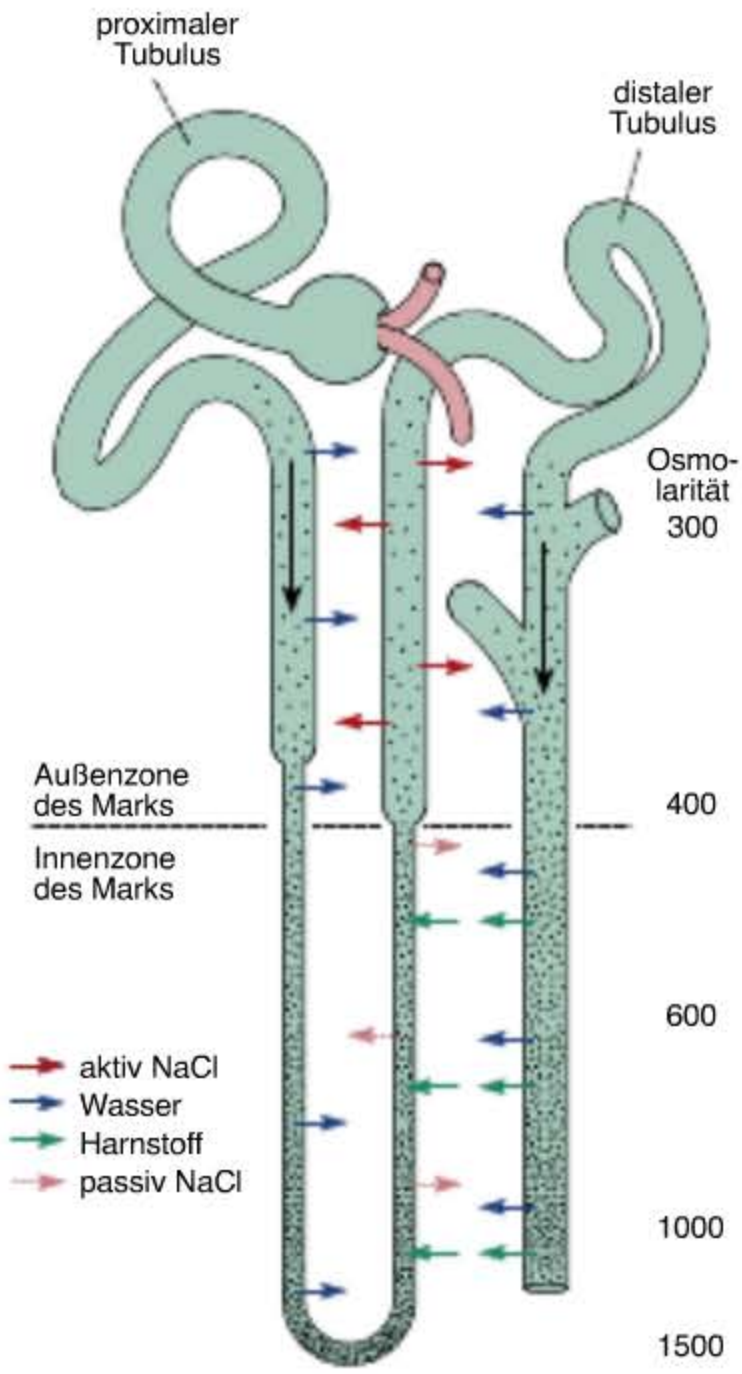


Abb. 10.14 Gegenstromkonzentrierungsmechanismus der Niere. Das Gegenstromprinzip erzeugt peritubulär einen Osmolaritätsanstieg von der Nierenrinde in Richtung auf die Nierenpapille. Hierdurch lässt sich ein hochkonzentrierter Urin mit ca. 1500 mosmol/l erzeugen. Ein Großteil der Osmolarität ist durch Harnstoff verursacht. Damit ermöglicht dieser Prozess, den Stickstoffmetabolit Harnstoff effektiv auszuscheiden und zugleich Wasser einzusparen.

Harnstoff als zusätzlicher Motor Der dünne aufsteigende Schleifenschenkel ist zwar wasserundurchlässig, dafür aber gut permeabel für NaCl und Harnstoff (➤ Abb. 10.15). Zwischen beiden dünnen Schleifenschenkeln und dem Sammelrohr kommt es zum teilweisen Ausgleich: Aus dem absteigenden dünnen Schleifenschenkel entweicht, dem interstitiellen osmotischen Gradienten folgend, weiter Wasser, ebenso aus dem Sammelrohr. In diesem Abschnitt des Sammelrohrs (medullär) diffundiert in Abwesenheit von ADH nicht nur Wasser, sondern auch Harnstoff ins Interstitium. Des Weiteren diffundiert Harnstoff in die dünne aufsteigende Henle-Schleife, und im osmotischen Ausgleich verlässt NaCl diesen Nephronabschnitt. Damit sinkt die NaCl-Konzentration im dünnen aufsteigenden Schleifenschenkel, und die dafür erhöhte NaCl-Konzentration im Interstitium zieht wiederum Wasser aus den absteigenden dünnen Henle-Schleifen und aus dem Sammel-

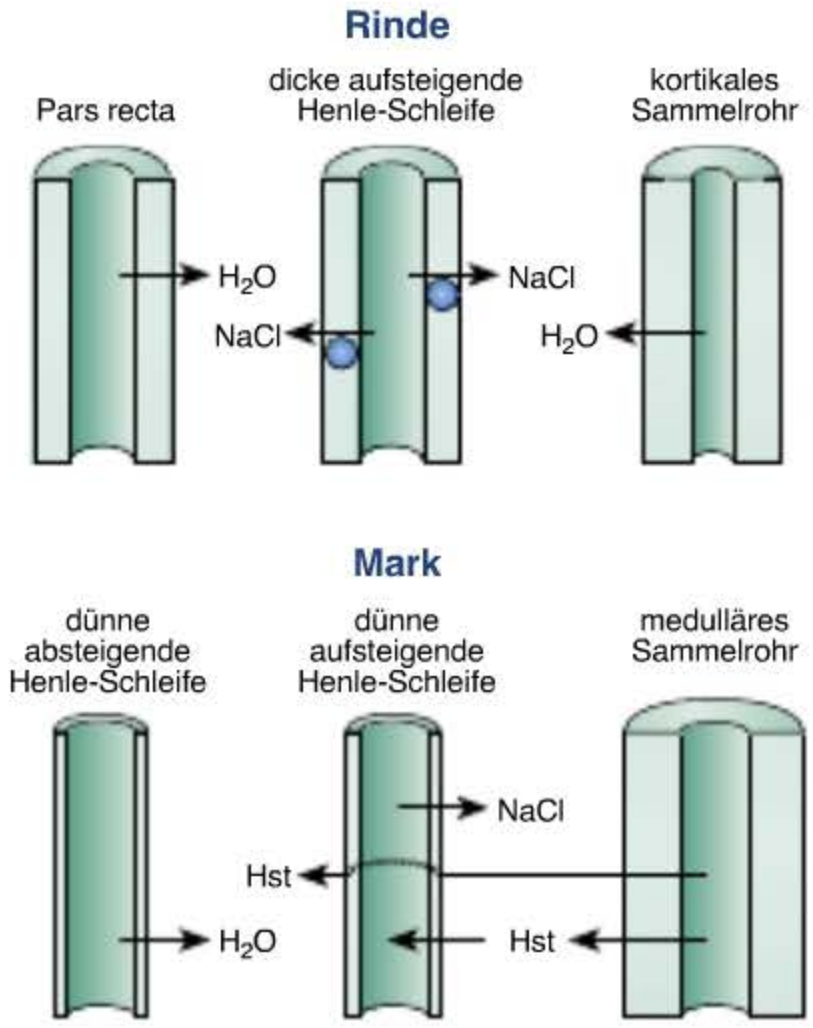


Abb. 10.15 Komponenten des Gegenstromprinzips.
In der Nierenrinde ist der aktive Schritt die NaCl-Resorption in der aufsteigenden Henle-Schleife. Folglich wird Wasser aus dem absteigenden proximalen Tubulus (Pars recta) und unter ADH-Einfluss auch aus dem kortikalen Sammelrohr absorbiert.
Im Nierenmark treibt die Auswärtsdiffusion von Harnstoff (Hst) die Harnkonzentrierung an. Die hohe interstitielle Harnstoffkonzentration zieht Wasser aus dem dünnen absteigenden Schleifenschenkel ab, sodass die NaCl-Konzentration am Schleifenschenkel hoch ist. Da der dünne aufsteigende Ast für NaCl durchlässig ist, strömt NaCl dort passiv aus.

rohr ab (➤ Abb. 10.15). Je mehr Wasser aber aus dem Sammelrohr abgezogen wird, desto höher ist wiederum die luminale Harnstoffkonzentration, wodurch der Harnstoff leichter ins Interstitium diffundieren kann.

MERKE

Für die papillennahe Komponente des Gegenstromsystems spielt Harnstoff die Rolle des „Motors". Solange das Sammelrohr unter dem Einfluss von ADH seine Wasser- und Harnstoffpermeabilität behält, ist Harnstoff im Nierenmark „gefangen" und rezirkuliert zwischen Sammelrohr und aufsteigenden dünnen Henle-Schleifen.

Harnstoff macht also einen wesentlichen Anteil der Nierenmarkosmolarität aus. In der Abwesenheit von ADH, also unter diuretischen Bedingungen, nimmt die Harnstoffausscheidung zu, und die Hyperosmolarität des Nierenmarks nimmt ab.

Gegenstrommultiplikation Die Anordnung im Gegenstromsystem bringt es mit sich, dass sich zur papillären Spitze immer höhere Osmolaritäten aufbauen. Die Einzelkomponenten erzeugen jeweils nur einen geringen Gradienten, führen aber in Längsrichtung des Gegenstromsystems zu einem großen Gesamtgradienten. Deshalb spricht man auch von der Gegenstrommultiplikation.

Störungen

Störfaktoren Der Harnkonzentrierungsmechanismus kann durch viele Faktoren gestört werden:

- In der Abwesenheit von ADH werden Wasser- und Harnstoffresorption aus dem Sammelrohr unterbunden.
- Bei zunehmender Markdurchblutung werden Osmolyte, vor allem Harnstoff und NaCl, aus dem Nierenmark abtransportiert. Damit schränkt sich die Konzentrierungsfähigkeit der Niere ein.
- Nimmt die tubuläre Perfusion der tiefen Nephrone zu, wird die Konzentrierungsfähigkeit eingeschränkt. Das kann dadurch geschehen, dass die Tubulusflüssigkeit nichtresorbierbare Osmolyte enthält, wie es z. B. bei Diabetes mellitus (Zuckerkrankheit, wörtlich „süße Harnflut") der Fall ist. Hierbei übersteigt die tubuläre Glucosekonzentration die Resorptionsfähigkeit des proximalen Nephrons (➤ Kap. 10.5.5). Mannit-Infusionen wirken ähnlich, da Mannit, ein nichtmetabolisierbarer C6-Alkohol, zwar frei filtriert, aber nicht resorbiert wird.
- Eiweißarme Ernährung vermindert die Harnstoffproduktion. Hierdurch verliert die Niere die Fähigkeit, über Harnstoffrezirkulation zu konzentrieren.
- Schließlich hemmen sog. Schleifendiuretika wie Furosemid den aktiven Transport in der dicken aufsteigenden Henle-Schleife. Damit ist die eigentliche Triebkraft des Gegenstromsystems ausgeschaltet, und es entsteht eine maximale Diurese, die ein Auswaschen des Gegenstromsystems mit sich bringt.

Klinik Mögliche Folgen der Harnkonzentrierung

Harnsteine Die Harnkonzentrierung in der Niere bringt es mit sich, dass einige Bestandteile der Tubulusflüssigkeit und des Urins so stark konzentriert werden, dass deren Löslichkeitsgrenze überschritten wird und sie deshalb ausfallen. Dies sind vor allem Calciumphosphat, Calciumoxalat und Harnsäure (➤ Kap. 10.5.5). Solche Präzipitate können als Nieren- und Harnsteine zu Harnabflussstörungen und äußerst schmerzhaften Nierenkoliken führen.

Papillennekrose Im Gegenstromsystem der Niere werden auch andere Bestandteile der Tubulusflüssigkeit konzentriert. So können sich z. B. Gifte in diesem Areal der Niere stark anreichern und dort toxisch wirken. Ein Beispiel hierfür ist die Papillennekrose bei Missbrauch von Analgetika (Schmerzmitteln).

10.5.4 Diuretika

Anhand der bisher dargestellten Mechanismen lässt sich die Wirkungsweise der verschiedenen Diuretika (harntreibende Substanzen) leicht verstehen (➤ Abb. 10.16). Fast alle Diuretika haben gemeinsam, dass sie an der luminalen Membran angreifen. Sie vermindern hierdurch die Transportarbeit der ent-

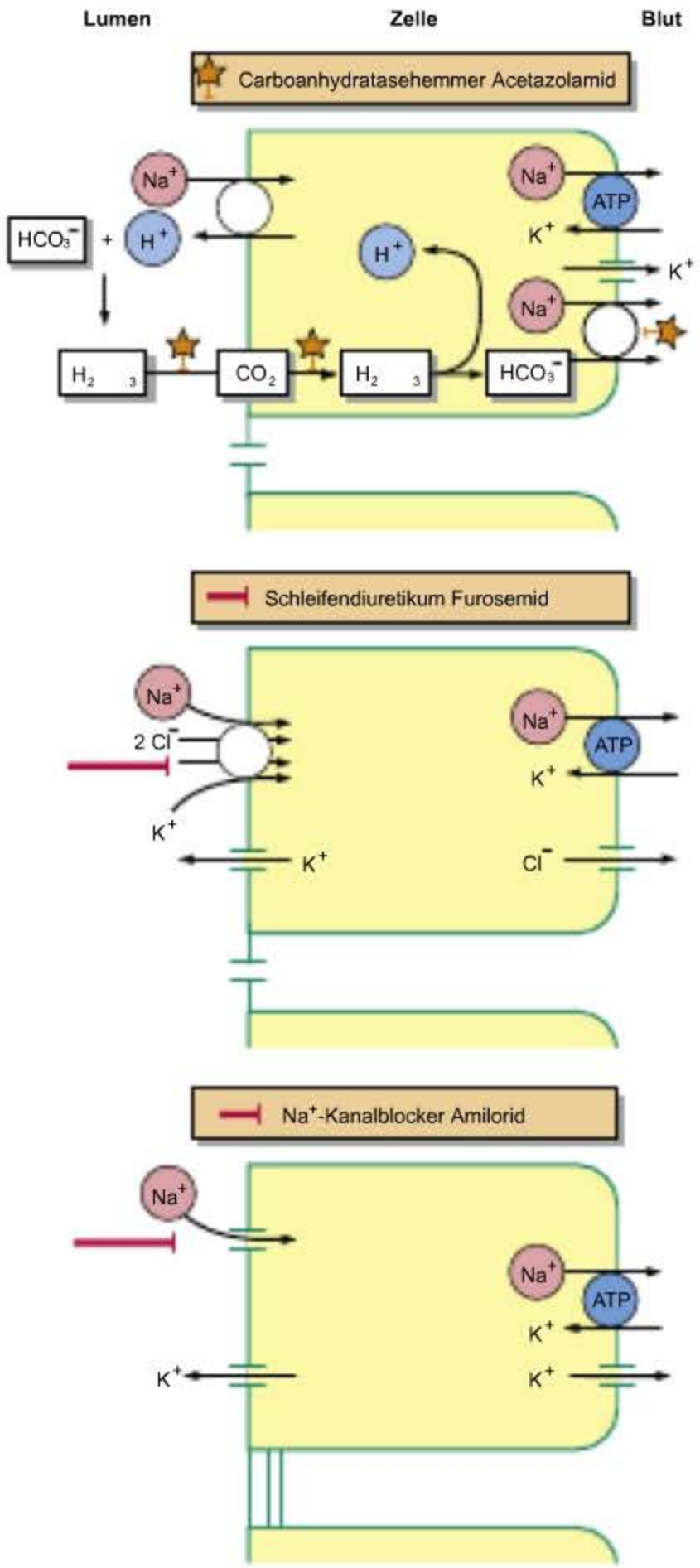


Abb. 10.16 Wirkungsweise von Diuretika. Fast alle Diuretika wirken von luminal. Die meisten dieser Substanzen werden im proximalen Nephron sezerniert und konzentrieren sich so im Lumen. Auf diese Weise kommt die „Organselektivität" dieser Substanzen zustande.
a Im proximalen Nephron hemmen sog. Carboanhydratasehemmer die Carboanhydratase.
b In der dicken aufsteigenden Henle-Schleife greifen die sog. Schleifendiuretika, wie z. B. Furosemid, an und bewirken eine massive Diurese und Salurese (Salzmehrausscheidung).
c An den Hauptzellen des Sammelrohrs hemmen die sog. Natriumkanalblocker, wie z. B. Amilorid, die Aufnahme von Na^+ in die Zelle. Der diuretische und saluretische Effekt ist gering.

150 Text: Messung der Bicarbonatkonzentration

sprechenden Tubulusabschnitte. Die „Organselektivität" dieser Substanzen beruht darauf, dass sie durch Filtration, Wasserresorption und vor allem durch Sekretion im Tubuluslumen angereichert werden (➤ Kap. 10.5.5). Damit werden bei relativ niedriger Dosierung zunächst und praktisch ausschließlich Transportproteine in der luminalen Membran des entsprechenden Nephronabschnitts gehemmt. Ähnliche oder identische Transportsysteme in anderen Zellen des Organismus werden erst bei erheblich höheren Dosierungen gehemmt.

Wirkungen

Osmodiuretika Osmodiuretika wie Mannit sind frei filtrierbare, aber nicht oder nur schlecht resorbierbare Substanzen. Sie behindern die Wasserresorption und erzeugen hierdurch eine osmotische Diurese. Auch körpereigene Stoffe können als Osmodiuretika wirken, wenn die filtrierte Menge die Resorptionsfähigkeit des Nephrons überschreitet. Ein Beispiel hierfür ist die bereits erwähnte Hyperglykämie, wie sie bei Diabetes mellitus auftritt.

Carboanhydratasehemmer Carboanhydratasehemmer greifen vor allem im proximalen Nephron an (➤ Abb. 10.16a). Sie verlangsamen die Produktion von CO_2 an der luminalen Membran, die intrazelluläre Bildung von Kohlensäure und den Auswärtstransport von HCO_3^- durch das Na^+-$3HCO_3^-$-Kotransportsystem. Damit verzögert sich die Bereitstellung von Protonen für das Na^+/H^+-Austauschersystem und somit die proximale HCO_3^--Resorption. Der diuretische Effekt ist relativ gering, weil die Hemmung der Carboanhydratase unvollständig ist und letztlich distale Nephronabschnitte die Diurese und Salurese (Salzmehrausscheidung) teilweise kompensieren. Immerhin vermindern Carboanhydratasehemmer effektiv die HCO_3^--Resorption und führen damit zur Ausscheidung eines HCO_3^--reichen alkalischen Urins.

Klinik Harnalkalisierung
Dass Carboanhydratasehemmer die Ausscheidung eines HCO_3^--reichen alkalischen Urins bewirken, kann man sich zunutze machen, wenn man die renale Resorption von schwachen organischen Säuren (➤ Kap. 10.5.5), wie z. B. von Barbituraten (bei Schlafmittelvergiftung), verhindern möchte: Bei schwach alkalischem pH-Wert der Tubulusflüssigkeit sind diese Substanzen praktisch vollständig ionisiert und dementsprechend negativ geladen. Sie entgehen so der passiven Resorption, die einen elektrisch ungeladenen Zustand des Moleküls voraussetzt (nichtionische Diffusion).

Schleifendiuretika Diese Substanzen hemmen das Na^+-2-Cl^--K^+-Kotransportsystem in der dicken aufsteigenden Henle-Schleife und führen so zu einer massiven Zunahme des Wasser- und NaCl-Angebots an das Sammelrohr (➤ Abb. 10.16b). Dort wird vermehrt Na^+ resorbiert und werden K^+ sowie H^+ (➤ Kap. 10.5.2) sezerniert. Das hat folgende Konsequenzen:

- Die in der dicken aufsteigenden Schleife ausgelöste Natriurese wird nur in geringem Umfang wieder kompensiert, da die Na^+-Resorptionsfähigkeit der distalen Nephronabschnitte gering ist.
- Die K^+-Verluste können zur Hypokaliämie führen und damit eine erhebliche praktische Bedeutung erlangen (Auftreten von Herzrhythmusstörungen).
- Der Protonenverlust (stimulierter Protonentransport im Sammelrohr wegen erhöhter Flussraten) führt zur metabolischen Alkalose, sodass sich das Problem der Hypokaliämie verstärkt (eine Alkalose erleichtert den Kaliumausstrom ins Tubuluslumen durch pH-sensitive Kaliumkanäle).

Außerdem entstehen auch – aufgrund des Wirkorts der Schleifendiuretika – erhebliche Ca^{2+}- und Mg^{2+}-Verluste (➤ Kap. 10.5.5). Und schließlich hemmen diese Diuretika noch die NaCl-Aufnahme in Macula-densa-Zellen und damit den entsprechenden Rückkoppelungsmechanismus. Somit wird trotz des Anstiegs der luminalen NaCl-Konzentration im Bereich der Macula-densa-Zellen weder die GFR reduziert, noch entsteht ein Hyperreninismus.

MERKE

Schleifendiuretika wie Furosemid hemmen das Na^+-2-Cl^--K^+-Kotransportsystem in der dicken aufsteigenden Henle-Schleife. Sie erzeugen damit eine Diurese, die bis zu 30% der GFR ausmachen kann, also bis zu 36 ml/min. Problematisch ist, dass sie K^+-, Ca^{2+}- und Mg^{2+}-Verluste verursachen.

Thiazide Thiazide greifen im frühdistalen Nephron an. Dort hemmen sie das für die NaCl-Resorption verantwortliche NaCl-Kotransportsystem. Dieses Transportsystem unterscheidet sich vom Na^+-2Cl^--K^+-Kotransportsystem durch das Fehlen der Beteiligung von Kalium. Die diuretische Wirkung ist im Vergleich zu Schleifendiuretika etwas geringer ausgeprägt. Dennoch führen auch diese Substanzen zu all den Komplikationen, die durch das vermehrte NaCl-Angebot am Sammelrohr ausgelöst werden. Im Gegensatz zu Schleifendiuretika sind diese Substanzen aber antikalziuretisch.

Natriumkanalblocker und Aldosteronantagonisten Natriumkanalblocker (z. B. Amilorid) und Aldosteronantagonisten (z. B. Spironolacton) hemmen die Na^+-Resorption in den Hauptzellen des Sammelrohrs. Amilorid blockiert den Natriumkanal direkt (➤ Abb. 10.16c), Spironolacton hemmt die Synthese des Natriumkanals und seines Einbaus in die luminale Membran des Sammelrohrs. Die diuretische Wirkung beider Stoffe ist eher gering. Allerdings wird durch Verminderung der Na^+-Resorption in den Hauptzellen die von der Membranspannung abhängige Sekretion von K^+ gehemmt. Damit sind K^+-Verluste im Urin vermindert. Diese Eigenschaft hat den entsprechenden Substanzen auch die Bezeichnung „Kaliumsparer" eingetragen. Sie sind immer dann indiziert, wenn Symptome durch einen Hyperaldosteronismus entstehen oder wenn man bei gleichzeitiger Gabe von Schleifendiuretika oder Thiaziden K^+-Verluste vermeiden will.

Klinik Spironolacton

Spironolacton ist ein kompetitiver Antagonist der Mineralocorticoidrezeptoren im Sammelrohr. Dieses Pharmakon verhindert die Bindung des Aldosterons an seinen spezifischen zytosolischen Rezeptor und damit die genomische Hormonantwort. Neben seiner klassischen Wirkung am Sammelrohr hemmt es auch das überschießende Wachstum von Bindegewebe in Niere und Herz. Deshalb wird dieses Medikament neuerdings mit großem Erfolg auch bei kardialer bzw. renaler Fibrose eingesetzt.

MERKE

Manche Diuretika (z. B. Spironolacton) wirken nicht nur an der Niere, sondern auch am Herz-Kreislauf-System.

Nebenwirkungen

Allgemeine Nebenwirkungen Allgemeine Nebenwirkungen von Diuretika sind häufig auf eine unzureichende Flüssigkeitszufuhr zurückzuführen. Eine solche Volumenreduktion („Volumenkontraktion") kann einen plötzlichen Blutdruckabfall auslösen.

Kardiale Nebenwirkungen Veränderungen der Erregungsausbreitung und Erregungsrückbildung des Herzens sind auf erhebliche Änderungen der Plasmakaliumkonzentration (Verluste bei Schleifendiuretika und Thiaziden, Erhöhung bei Kaliumsparern) zurückzuführen.

Weitere Nebenwirkungen Weitere Nebenwirkungen bestehen in Störungen des Säure-Basen-Haushalts (Alkalose bei Thiaziden und Schleifendiuretika durch renale Protonenverluste, Azidose bei Carboanhydratasehemmern durch erhöhte Bicarbonatausscheidung). Die diabetogene Wirkung, die Erhöhung von Plasmalipiden, Erektionsstörungen u. a. werden bislang noch wenig verstanden.

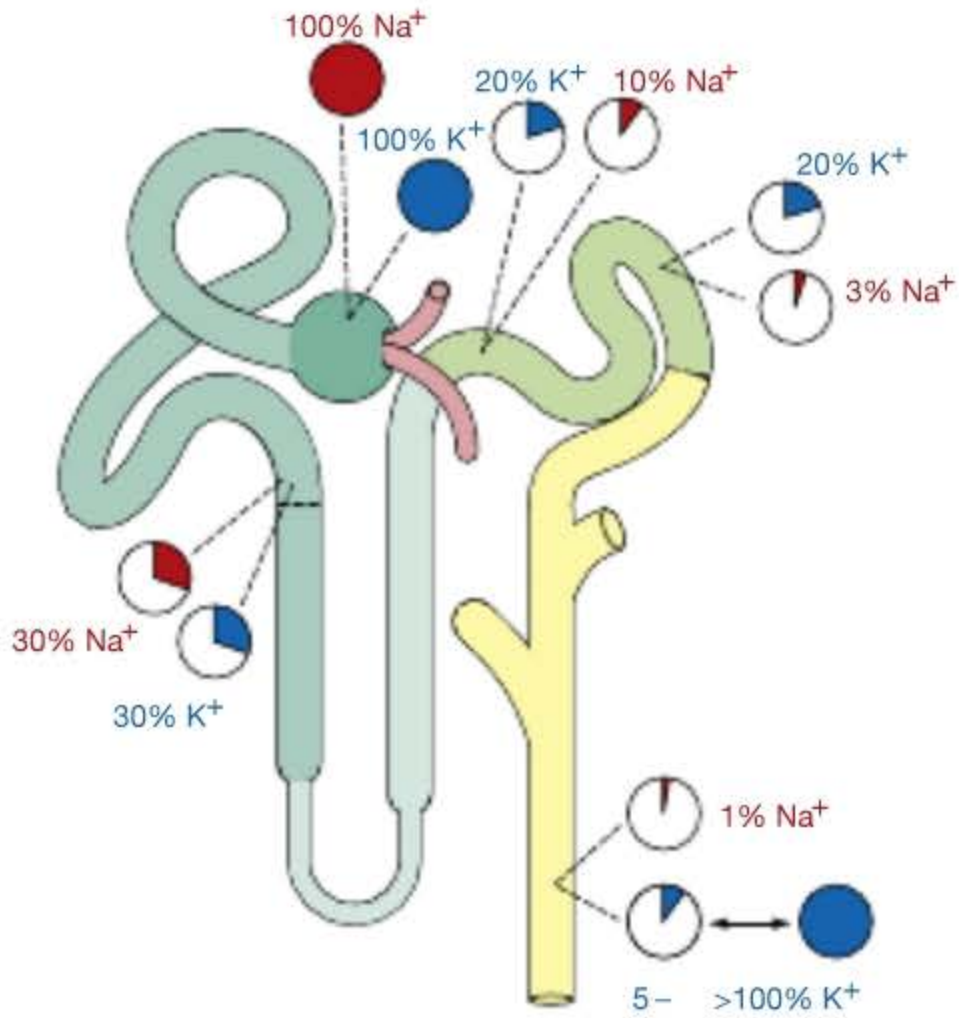
10.5.5 Tubulärer Transport im Einzelnen

Im Folgenden soll eine systematische Besprechung der Transportvorgänge für die einzelnen Ionen das oben Gesagte vertiefen und ergänzen.

Na^+-Transport

Transport Im proximalen Nephron werden zwei Drittel des filtrierten Na^+ resorbiert (➤ Abb. 10.11, ➤ Abb. 10.17). Die luminale Konzentration beträgt hier etwa 145 mmol/l. Frühdistal finden sich noch ca. 10–15%. Die Konzentration ist auf 30–50 mmol/l erniedrigt. Entlang dem distalen Nephron werden dann weitere 5–10% und im Sammelrohr die letzten Prozente resorbiert.

Regulation Wesentliche Faktoren, die den tubulären Transport von Na^+ kontrollieren, sind in ➤ Tab. 10.4 zusammengefasst. Im Urin kann die Na^+-Konzentration zwischen 15 und 150 mmol/l schwanken.



	Glomerulus	proximal	frühdistal	spätdistal	Sammelrohr	Regulation
Na^+	100%	30%	10–15%	3%	<1%	Angiotensin, Aldosteron, ANP Sammelrohr
K^+	100%	30%	20%	20%	5–>100%	Aldosteron, pH, Flussrate distal, Sammelrohr
Cl^-	100%	30%	10–15%	3%	<1%	ähnlich wie Na^+
HCO_3^-	100%	8%	5%	3%	0%	Säure-Basen-Haushalt proximal, Sammelrohr
Ca^{2+}	100%	45%	10%	5%	1%	PTH, Calcitonin dicke aufsteigende Henle-Schleife
Mg^{2+}	100%	70%	20%	10%	10%	PTH, Calcitonin dicke aufsteigende Henle-Schleife
HPO_4^{2-}	100%	5–25%	2–20%	2–20%	2–20%	PTH, Calcitonin proximaler Tubulus

Abb. 10.17 Ionentransport im Nephron. In der Tabelle werden die Wiederfindungsraten in Prozent der filtrierten Mengen wiedergegeben.

Tab. 10.4 Regulation der tubulären Natriumresorption.

Faktor	Wirkort	Wirkmechanismus	Effekt
Volumenexpansion	proximal (distal)	peritubulärer P_{onk}.?	verminderte Resorption
natriuretisches Hormon	gesamtes Nephron?	Hemmung der Na^+-K^+-ATPase	verminderte Resorption
natriuretisches Peptid („endogenes Digitalis")	renale Blutgefäße Sammelrohr	GFR erhöht Na^+-Permeabilität vermindert	erhöhte Ausscheidung erhöhte Ausscheidung
Prostaglandine	dicke aufsteigende Henle-Schleife Sammelrohr	Chloridkanal Natriumkanal	verminderte Resorption verminderte Resorption
Angiotensin II	renale Blutgefäße proximal	GFR vermindert unklar	verminderte Ausscheidung erhöhte Resorption
Aldosteron	Sammelrohr proximal	Natriumkanal Natriumkanal	erhöhte Resorption erhöhte Resorption
Adiuretin (ADH)	dicke aufsteigende Henle-Schleife Sammelrohr	Chloridkanal Natriumkanal	erhöhte Resorption erhöhte Resorption

K^+-Transport

Transport K^+ wird im proximalen Nephron im gleichen Ausmaß resorbiert wie Na^+ und Wasser (➤ Abb. 10.17). Der Mechanismus dieser Resorption ist nicht restlos geklärt, ein erheblicher Anteil wird parazellulär resorbiert. In der Henle-Schleife wird ein weiterer Teil des filtrierten K^+ resorbiert, und zwar vorwiegend transzellulär in der dicken aufsteigenden Henle-Schleife. Im distalen Nephron, vor allem aber im Sammelrohr wird K^+ durch die Kaliumkanäle in der luminalen Membran der Hauptzellen sezerniert. Diese Sekretion ist umso größer, je mehr Na^+ in diesem Nephronabschnitt resorbiert wird.

MERKE

Das Membranpotenzial der luminalen Membran ist die wesentliche Triebkraft für die K^+-Sekretion. Je stärker diese Membran durch den Na^+-Einstrom depolarisiert wird, desto größer ist die Triebkraft für die K^+-Sekretion.

Regulation Weil die K^+-Sekretion vom Na^+-Einstrom abhängt, wird sie durch Aldosteron erhöht und durch Aldosteronantagonisten und K^+-sparende Diuretika vermindert (➤ Kap. 10.5.4). Darüber hinaus steuert der zytosolische pH-Wert die Offenwahrscheinlichkeit der Kaliumkanäle in der luminalen Membran der Hauptzellen: Sinkt der pH, sind die Kanäle eher geschlossen, steigt der pH, ist es wahrscheinlicher, dass die Kanäle geöffnet sind. Bei maximal stimulierender K^+-Sekretion kann die im Urin ausgeschiedene K^+-Menge die filtrierte Menge übersteigen, dann wird K^+ nettosezerniert. Andererseits kann bei K^+-Mangel die K^+-Ausscheidung nur wenige Prozent der filtrierten Menge betragen.

Cl^--Transport

Transport Wegen der bevorzugten HCO_3^--Resorption im proximalen Tubulus steigt die Cl^--Konzentration von 115 mmol/l auf Werte um 140–150 mmol/l an (➤ Abb. 10.11, ➤ Abb. 10.17). Sie ist damit um ca. 30 mmol/l höher als die im Plasma. Cl^- wird proximal im Wesentlichen parazellulär, in der dicken aufsteigenden Henle-Schleife und im frühdistalen Tubulus transzellulär resorbiert. Frühdistal sind etwa noch 10 bis 15% der filtrierten Menge vorhanden. Am Anfang des Sammelrohrs sind es noch wenige Prozent. Der Mechanismus der Cl^--Resorption im Sammelrohr ist nicht geklärt. Denkbar ist ein Transport durch die Zwischenzellen oder ein parazellulärer Resorptionsmechanismus. Cl^- stellt eines der wichtigen Anionen im Urin dar.

Regulation Die Regulation des Cl^--Transports entspricht weitgehend der Regulation des Na^+-Transports.

Bicarbonattransport

Transport Bicarbonat wird vorwiegend im proximalen Nephron (➤ Abb. 10.17) resorbiert. Am Ende des proximalen Nephrons sind normalerweise noch ca. 8% der filtrierten Menge vorhanden. In der dicken aufsteigenden Henle-Schleife können weitere wenige Prozent resorbiert werden. Durch Protonensekretion in den A-Zwischenzellen des Sammelrohrs werden schließlich die letzten Prozent resorbiert, sodass der Urin im Normalfall nur weniger als 1 mmol/l HCO_3^- enthält (➤ Abb. 10.17).

150 Text: Messung der Bicarbonatkonzentration

Regulation Steigt bei metabolischer Alkalose die HCO_3^--Konzentration im Filtrat deutlich an, wird HCO_3^- nicht mehr vollständig resorbiert, und größere Mengen gelangen in den Urin. Damit gehört HCO_3^- zu den sog. **Schwellensubstanzen,** bei denen eine gesteigerte Konzentration im Filtrat zu einer Mehrausscheidung führt, weil die maximale Transportkapazität überschritten wird (➤ Abb. 10.21). Schwellensubstanz heißt aber nicht, dass diese Schwelle von allen anderen Parametern unabhängig und „festgeschrieben" ist. Vielmehr steigt die maximale Transportkapazität mit Zunahme des Filtrats an (glomerulotubuläre Balance).

MERKE

Steigt also die filtrierte Menge von HCO_3^-, weil das Filtrat zunimmt, dann nimmt die Resorption entsprechend zu, und der Urin bleibt HCO_3^--frei. Steigt dagegen die HCO_3^--Konzentration im Filtrat bei normaler GFR, kommt es zur Bikarbonaturie.

Das Ausmaß des Na^+/H^+-Austauschs im proximalen Nephron wird auch über den **zytosolischen pH** reguliert:

- Ist der pH relativ sauer, z. B. bei respiratorischer Azidose, dann wird der Na^+/H^+-Austausch aktiviert und die HCO_3^--Resorption entsprechend verstärkt.
- Eine Alkalose inaktiviert die Rate des Na^+/H^+-Austauschs und vermindert die HCO_3^--Resorption entsprechend.

Das Sammelrohr sezerniert im Normalfall Protonen (A-Zwischenzellen) und trägt so zur HCO_3^--Resorption bei. Bei metabolischer Alkalose nimmt die Dichte an H^+-sezernierenden A-Zwischenzellen ab und die an HCO_3^--sezernierenden B-Zwischenzellen deutlich zu. Damit wird vermehrt HCO_3^- sezerniert. Besonders ausgeprägt ist dieser Mechanismus bei Pflanzenfressern.

Der HCO_3^--Transport im Nephron ist der Regulation durch den **Säure-Basen-Haushalt** unterworfen. Im Normalfall ist der Urin praktisch HCO_3^--frei, bei Alkalose nimmt die HCO_3^--Ausscheidung zu (s. o.). Bei Azidose wird im Wesentlichen nicht über das HCO_3^--System, sondern durch vermehrte renale Ausscheidung von Protonenakzeptoren wie Phosphat und Ammonium reguliert (s. u.).

Ca^{2+}- und Mg^{2+}-Transport

Transport Ca^{2+} und Mg^{2+} werden wegen ihrer Bindung an Plasmaproteine nur zu ca. 60% filtriert (➤ Abb. 10.17). Im proximalen Nephron werden ca. 60% des filtrierten Ca^{2+}, aber nur 30% des Mg^{2+} – jeweils vermutlich passiv und parazellulär – resorbiert. Damit steigt die Mg^{2+}-Konzentration im Gegensatz zur Ca^{2+}-Konzentration am Ende des proximalen Neph-

rons deutlich an. In der dicken aufsteigenden Henle-Schleife werden beide Ionen resorbiert. Dabei kommt dem lumenpositiven elektrischen Potenzial offenbar eine Schlüsselrolle zu.

Regulation Wird das lumenpositive elektrische Potenzial z. B. durch Schleifendiuretika wie Furosemid (➤ Kap. 10.5.4) aufgehoben, nehmen Ca^{2+}- und Mg^{2+}-Ausscheidung im Urin massiv zu. Auch Hormone greifen an der dicken aufsteigenden Henle-Schleife regulativ in die Ca^{2+}- und Mg^{2+}-Resorption ein: Parathyrin (PTH), Calcitonin, Glucagon und ADH erhöhen alle die Resorption. Physiologisch bedeutsam sind dabei vor allem die Effekte von PTH und Calcitonin, die damit an der Niere phosphaturisch und antikalziurisch wirken. Eine Mehrausscheidung von Ca^{2+} kann mit Nierensteinen (Urolithiasis) einhergehen.

Phosphattransport

Transport Phosphat wird praktisch frei filtriert und ausschließlich im proximalen Nephron (inkl. spätproximaler Tubulus = dicke absteigende Henle-Schleife) resorbiert (➤ Abb. 10.17). Dabei wird Phosphat transzellulär resorbiert, weil es durch die Schlussleisten nicht hindurchkommt (➤ Abb. 10.18a). Die luminale Membran (Bürstensaummembran) des proximalen Nephrons besitzt ein spezifisches Phosphat-Carriersystem, das Phosphat zusammen mit Na^+ in die Zelle aufnimmt **(Na^+-Phosphat-Kotransporter).** Die Kopplung an Na^+ dient der Energiekoppelung des Phosphattransports (sekundär aktiver Transport). Für die Bilanz der Na^+-Resorption ist dieses System quantitativ irrelevant.

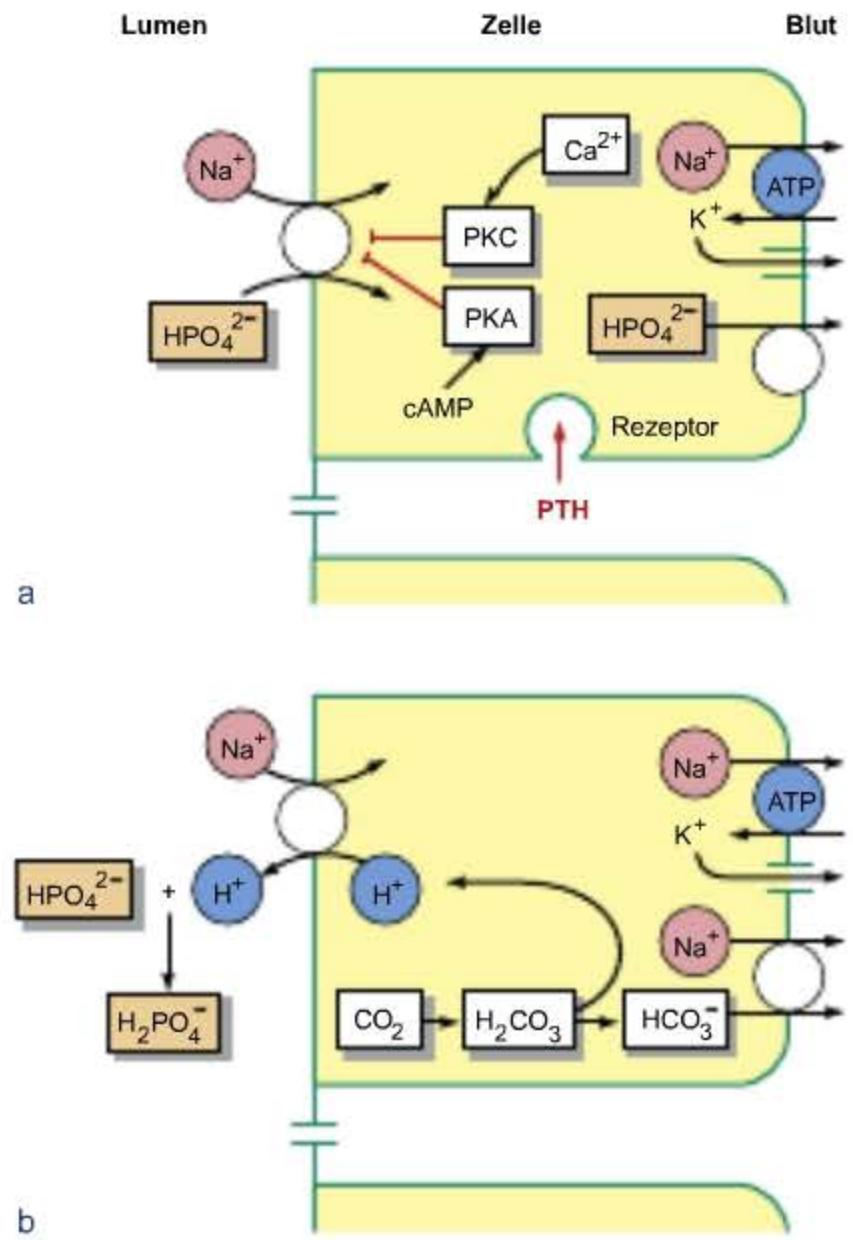


Abb. 10.18 Phosphatresorption und -ausscheidung.
a Mechanismus der Phosphatresorption im proximalen Nephron. PKC = Proteinkinase C, PKA = Proteinkinase A.
b Nicht resorbiertes Phosphat dient als Protonenakzeptor. HPO_4^{2-} nimmt ein H^+ auf und wird so zu $H_2PO_4^-$ (Einzelheiten s. Text).

In biologischen Flüssigkeiten liegt Phosphat in einfach und zweifach negativ geladener Form vor:

$$(14)\ H_3PO_4 \xleftrightarrow{pK = 2{,}0} H_2PO_4^- + H^+ \xleftrightarrow{pK = 6{,}8} HPO_4^{2-} + 2\,H^+ \xleftrightarrow{pK = 12{,}3} PO_4^{3-} + 3\,H^+$$

Die Reaktionsgleichung (14) lässt sich in Analogie zur Henderson-Hasselbalch-Gleichung (➤ Kap. 11) folgendermaßen darstellen:

$$(15)\ pH = pK + \log \frac{HPO_4^{2-}}{H_2PO_{4-}}$$

Bei einem pH-Wert der Tubulusflüssigkeit von 7,4 zu Beginn und 6,8 am Ende des proximalen Tubulus liegen also ca. 80% bzw. 50% als HPO_4^{2-} und 20% bzw. 50% als $H_2PO_4^-$ vor. Das Na^+-Phosphat-Kotransportsystem scheint vorwiegend HPO_4^{2-} zu binden. Es besitzt 2 Na^+-Bindungsstellen. Damit nimmt das Kotransportsystem nach Bindung beider Ionenspezies, im Gegensatz zum Glucosesystem und zu anderen Na^+-abhängigen Kotransportsystemen, keine Nettoladung auf. Ungeklärt ist der Mechanismus, über den Phosphat auf der Blutseite die Tubuluszelle verlässt. Na^+ wird unter ATP-Verbrauch über die Na^+-K^+-Pumpe heraustransportiert.

Regulation Phosphat ist eine **Schwellensubstanz.** Steigt die Phosphatkonzentration im Filtrat auf über 1 mmol/l an, scheidet ein Gesunder mehr Phosphat aus. Eine solche Phosphaturie führt auch zur Mehrausscheidung von Protonen. Antiphosphaturie (verminderte renale Phosphatausscheidung) hat den gegenteiligen Effekt. Die Ursache dafür liegt in der Puffereigenschaft des Phosphats.

Das Ausmaß der proximalen Phosphatresorption, also das Transportmaximum für Phosphat, hängt von **Parathyrin** (PTH) und **Calcitonin** ab. Beide Hormone wirken phosphaturisch, indem sie die maximale Transportrate vor allem im mittel- bis spätproximalen Nephron vermindern. PTH führt so zu einer renalen Phosphatausscheidung von bis zu 20% der filtrierten Menge. Umgekehrt kann die renale Ausscheidung von Phosphat in vollständiger Abwesenheit von PTH (z. B. nach Parathyreoidektomie) auf wenige Prozent der filtrierten Menge absinken.

Die verminderte Phosphatresorption dient der Protonenausscheidung (➤ Abb. 10.18b): Nicht resorbiertes HPO_4^{2-} puffert die vom Na^+/H^+-Gegentransporter sezernierten Protonen. Auf diese Weise werden pro Tag ca. 30 mmol Protonen als $H_2PO_4^-$ im Urin ausgeschieden. Diese Menge an Protonen ist der größte Teil der sog. **titrierbaren Säure** im Urin (s. u.).

Weitere wichtige Faktoren, welche die renale Phosphatausscheidung beeinflussen, sind: **pH-Wert, Plasma-Ca^{2+}-** und **Plasmaphosphatkonzentration:**

- Metabolische Alkalose vermindert, metabolische Azidose steigert die renale Phosphatausscheidung.
- Der Ca^{2+}-Effekt scheint auf einer entsprechenden Änderung des zytosolischen Ca^{2+} in proximalen Tubuluszellen zu beruhen; eine Verminderung des zytosolischen Ca^{2+} verringert die Phosphatresorption, eine Erhöhung steigert sie.
- Phosphatreiche Diät führt zur Phosphaturie. Zwei Faktoren spielen hier vermutlich eine Rolle: Zum einen wirkt eine Erhöhung der Plasmaphosphatkonzentration bei überschrittenem Transportmaximum an sich phosphaturisch. Zum anderen sinkt, entsprechend dem Löslichkeitsprodukt von Calciumphosphat, bei Hyperphosphatämie die Plasma-Ca^{2+}-Konzentration. Dies führt unabhängig von der Phosphatkonzentration (s. o.) zur Phosphaturie. Umgekehrt führt eine Phosphatmangeldiät zu einer verminderten renalen Phosphatausscheidung.

151 Text: Sekundär aktiver Transport

Klinik Regulation des Mineralhaushalts

Am Beispiel der renalen Ausscheidung von Mg^{2+}, Ca^{2+} und Phosphat ist zu erkennen, dass die Niere nicht nur inadäquate renale Verluste vermeidet, wie sie durch die glomeruläre Filtration verursacht würden, sondern darüber hinaus aktiv in die Regulation des Mineralhaushalts eingreift. Störungen der Nierenfunktion gehen daher mit schweren Störungen des Mineralhaushalts einher.

Renale NH_4^+-Ausscheidung

Transport Die normalen Ammoniak-(NH_3-) und Ammonium-(NH_4^+-)Konzentrationen sind im Plasma sehr gering. Der pK-Wert des Gleichgewichts zwischen NH_3 und NH_4^+ von ca. 9,0 bringt es mit sich, dass bei einem pH-Wert von 7,4 nur 2,5% als NH_3 und 97,5% als NH_4^+ vorliegen:

$$(16)\ NH_3 + H^+ \xleftrightarrow{pK = 9{,}0} NH_4^+$$

Wenn NH_4^+ in der Tubuluszelle gebildet wird, diffundiert zunächst NH_3 durch die Zellmembranen ins Lumen. Da die Tubulusflüssigkeit gleichzeitig Protonen erhält und dadurch saurer wird (➔ Abb. 10.19b), wird es dort zu NH_4^+ protoniert. Für dieses Ion ist die luminale Membran relativ undurchlässig. Damit wird NH_4^+ im Urin ausgeschieden. Auch auf der Blutseite wird dorthin gelangendes NH_3 protoniert. Allerdings ist dort der pH nur 7,4, wohingegen er in der Tubulusflüssigkeit endproximal 6,8 und im Urin ca. 5,5 beträgt. Durch die vektorielle, d. h. in das Lumen gerichtete, Protonensekretion der Tubuluszelle richtet sich auch die NH_3-Sekretion ins Lumen.

Neben der Diffusion von NH_3 wird an einigen Nephronabschnitten auch NH_4^+ transportiert. So nimmt in der dicken Henle-Schleife das Na^+-$2Cl^-$-K^+-Kotransportsystem von luminal aus NH_4^+ in die Zelle auf. Ein Teil des so resorbierten NH_4^+ wird an das Interstitium abgegeben und in das Sammelrohr sezerniert. Dieser „Kurzschluss" (vom Nierenmark direkt in den Urin) schützt die Nierenrinde vor exzessiv hohen und damit toxischen NH_3-Konzentrationen.

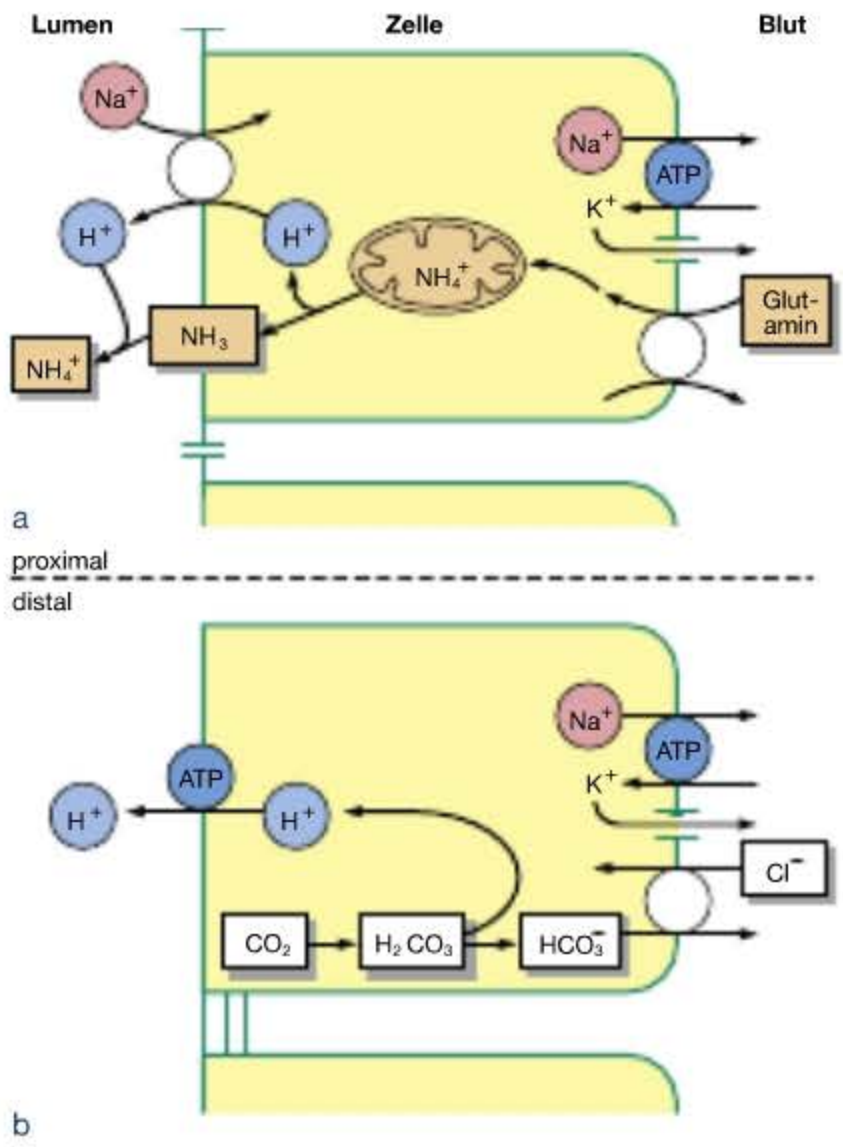


Abb. 10.19 Mechanismus der renal-tubulären Azidifizierung. Ein weiterer Mechanismus der Azidifizierung ist die Phosphatpufferung (➔ Abb. 10.18b).
a Sekretion von NH_4^+ ins Lumen, indem NH_3 durch die Zellmembran diffundiert und H^+ über den Na^+/H^+-Austauscher transportiert wird.
b Aktive Protonensekretion in den A-Zwischenzellen des Sammelrohrs (Einzelheiten s. Text).

Regulation Durch Glutaminase wird in der Niere aus Glutamin NH_3 gebildet. Die renale NH_3-Produktion hängt vom Säure-Basen-Haushalt ab und steigt bei metabolischer Azidose (über mehrere Tage) massiv an (bis zu 250 mmol/d). Bei metabolischer Alkalose ist sie auf ein Minimum reduziert. Die Leber ist die andere wichtige Quelle der NH_3-Produktion. Das in der Leber gebildete NH_3 fließt größtenteils in die Harnstoffsynthese ein. Die Bilanz dieses Vorgangs in der Leber beschreiben folgende Gleichungen:

$$(17)\ \text{Glutamin} \leftrightarrow \text{Glutamat} + NH_4^+$$

$$(18)\ 2\,NH_3 + HCO_3^- + H^+ \leftrightarrow (NH_2)_2CO + 2\,H_2O$$

Leber und Niere ergänzen sich in ihrer Funktionsweise:

- Metabolische Azidose: Der hepatische Glutaminabbau wird gehemmt. Hierdurch steht der Niere mehr Substrat für ihre

renale NH_3-Produktion zur Verfügung. Einerseits ist es also das erhöhte Substratangebot, andererseits aber auch eine bei Azidose erhöhte renale Glutaminaseaktivität im Tubulus (und dort in den Mitochondrien), die den Glutaminstoffwechsel der Niere aktiviert. Nun wird renal der neben Harnstoff wichtige Stickstoffkatabolit NH_4^+ ausgeschieden. Zusammen mit jedem Molekül NH_3 wird dabei ein Proton ausgeschieden. Allerdings handelt es sich von der Bilanz aus gesehen um das Proton aus dem Glutaminabbau, weil bei diesem NH_4^+, nicht aber NH_3 entsteht.

- Alkalose: Bei Alkalose steigen die hepatische NH_3-Produktion und die Harnstoffsynthese. Renal wird nun als wichtigster Stickstoffkatabolit Harnstoff ausgeschieden. Wenig Glutamin gelangt zur Niere, und wenig NH_4^+ wird dort gebildet. Auch hier sind es wieder das minimierte Substratangebot und die bei Alkalose reduzierte Glutaminaseaktivität, die den Glutaminstoffwechsel reduzieren.

Klinik Hepatorenales Syndrom

Patienten mit dekompensierter Leberzirrhose entwickeln im Endstadium häufig ein oligurisches Nierenversagen, ein Krankheitsverlauf, der als hepatorenales Syndrom bezeichnet wird. Aufgrund des Leberschadens wird aus Bicarbonat und NH_3 kein Harnstoff mehr gebildet. Die dabei entstehende Alkalose unterdrückt die Glutaminaseaktivität der Niere und verhindert die renale NH_4^+-Ausscheidung. Ein Teufelskreis entsteht, und schließlich versagt die Niere.

Renale Protonenausscheidung

Transport Die filtrierte Menge an Protonen ist sehr gering. Sie beträgt, wie sich aus dem pH-Wert des Plasmas und der GFR leicht errechnen lässt, nur 7 µmol/d.

152 Text: Titrierbare Säure

Protonen werden zunächst im **proximalen Nephron** sezerniert (➤ Kap. 10.5.2), wobei das dort verwendete Na^+/H^+-Austauschsystem (sekundär aktiver Transportmechanismus) maximal einen pH-Wert von 6,4 ermöglicht, weil dann der Protonengradient und der Na^+-Gradient über die luminale Membran im Gleichgewicht sind. Im **Sammelrohr** der Niere werden Protonen primär aktiv, d. h. unter ATP-Verbrauch, und ausschließlich in den A-Zwischenzellen über die luminale Membran sezerniert (➤ Abb. 10.19b). Die Protonenquelle ist dabei Kohlensäure, welche unter Zuhilfenahme von Carboanhydratase aus CO_2 gebildet wird. Bicarbonat verlässt diese Zellen über ein HCO_3^-/Cl^--Austauschsystem an der basolateralen Membran, das auch in Erythrozyten vorkommt (sog. Bande-3-Protein). Die Protonenpumpe des Sammelrohrs kann viel höhere Protonengradienten erzeugen und halten als die des proximalen Nephrons, weil der Protonentransport direkt an den ATP-Verbrauch gekoppelt ist. Durch diesen Mechanismus wird ein luminaler pH-Wert von 4,5 erreicht. Möglicherweise kann aber auch das proximale Nephron unter bestimmten Bedingungen eine derartige Protonenpumpe in der luminalen Membran aktivieren.

Regulation Die Rolle der Niere für die Regulation des Säure-Basen-Haushalts kann folgendermaßen zusammengefasst werden:

- HCO_3^- wird resorbiert. Das Ausmaß dieser Resorption wird über den intrazellulären pH-Wert sowie das intrazelluläre CO_2 gesteuert (s. a. ➤ Kap. 10.5.2). Im Normalfall ist die HCO_3^--Resorption annähernd vollständig.
- Protonen werden über den Na^+/H^+-Austauscher sezerniert. Diese Sekretion wird ergänzt durch die aktive Protonensekretion im proximalen Tubulus und in den A-Zwischenzellen des Sammelrohrs (➤ Abb. 10.19b). Die distale Protonensekretion wird ebenfalls durch den Säure-Basen-Haushalt reguliert. Sie steigt bei metabolischer Azidose, bei Zunahme des distalen NaCl-Angebots und bei Hyperaldosteronismus. Darüber hinaus wird als Anpassung an eine metabolische Alkalose durch die B-Zwischenzellen des Sammelrohrs vermehrt Bicarbonat sezerniert.
- Als im Urin ausgeschiedene Protonenakzeptoren dienen im Wesentlichen Phosphat und NH_3.

153 Text: Regulierende Organe des Säure-Basen-Haushalts

Glucosetransport

Transport Beim Gesunden beträgt die täglich filtrierte D-Glucose-Menge 850 mmol oder 153 g. Im Urin wird aber weniger als 1 g ausgeschieden. Die Resorption von D-Glucose findet ausschließlich im proximalen Nephron statt (➤ Abb. 10.20) und ist ein sekundär aktiver Prozess. Dabei wird D-Glucose zusammen mit Na^+ an ein Kotransportprotein in der luminalen Membran (was in ähnlicher Form auch im Dünndarm vorkommt) gebunden und kann so in der proximalen Tubuluszelle angereichert werden. Glucose verlässt die Zelle über die basolaterale Membran mithilfe eines anderen (Na^+-unabhängigen) Carriersystems. Das mit D-Glucose aufgenommene Na^+ wird mithilfe der Na^+-K^+-ATPase aus der Zelle herausgepumpt.

MERKE

Die Resorption von D-Glucose ist ein sekundär aktiver Prozess, der ausschließlich im proximalen Nephron stattfindet.

Das Na^+-abhängige Transportsystem in der luminalen Bürstensaummembran ist hinsichtlich seiner kinetischen Eigenschaften und seiner Substratspezifität bestens untersucht. Die Affinität für Glucose nimmt von frühproximal nach spätproximal zu, die maximale Transportkapazität liegt beim etwa 2–3-Fachen der normal filtrierten Menge (➤ Abb. 10.21).

148 Text: Substratspezifität des Na^+-abhängigen Transportsystems

MERKE

Die Triebkraft für die Aufnahme von Glucose aus dem proximalen Tubuluslumen in die Zelle entstammt dem chemischen Gradienten für Na^+ über der luminalen Zellmembran und dem elektrischen Gradienten, dem Membranpotenzial von –70 mV auf der Zytosolseite.

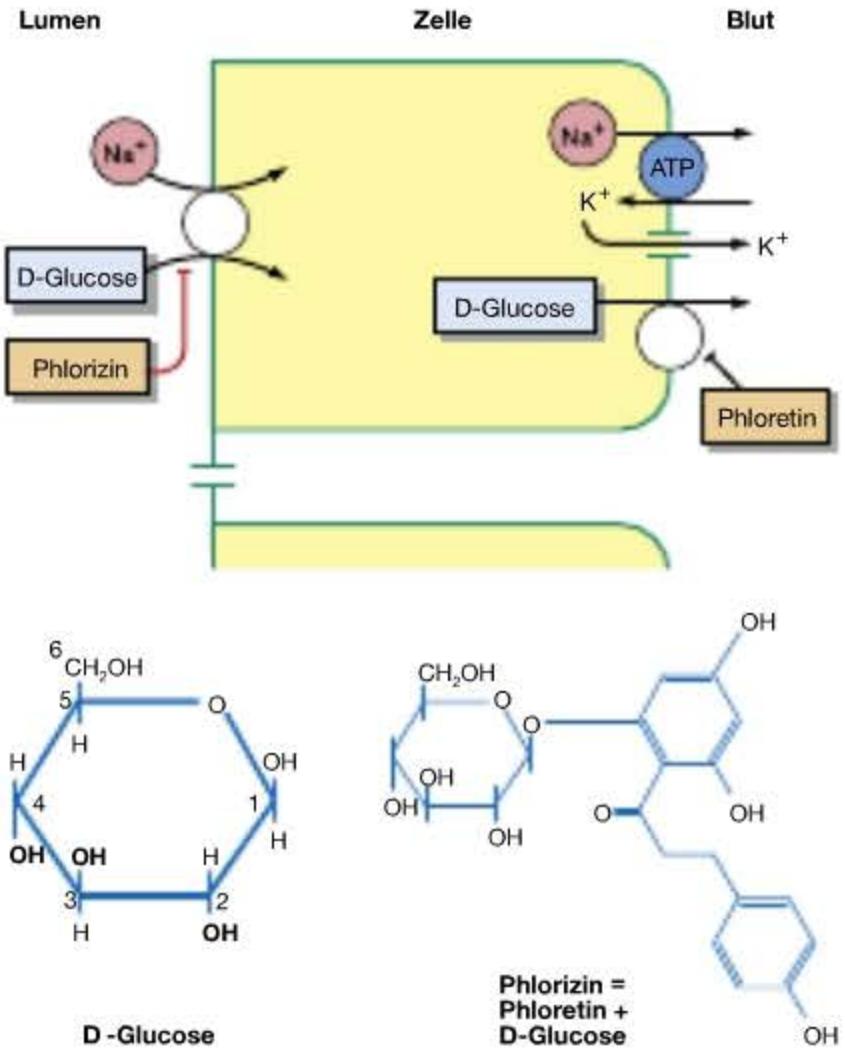


Abb. 10.20 Proximale tubuläre Glucoseresorption. Glucose wird zusammen mit Na^+ durch ein Kotransportsystem in die Zelle aufgenommen. Das luminale Na^+-Glucose-Kotransportsystem wird durch Phlorizin, das Na^+-unabhängige basolaterale Glucoseauswärtstransportsystem durch Phloretin gehemmt. Im unteren Teil der Abbildung ist die Strukturformel von D-Glucose wiedergegeben. Besonders markiert sind die OH-Gruppen (in Position 2, 3 und 4), die für die Interaktion mit dem Na^+-Glucose-Kotransportsystem von Bedeutung sind. Unten rechts: Strukturformel von Phlorizin und Phloretin.

Da die Stöchiometrie des Kotransporters 1–2 mol Glucose pro mol Na^+ beträgt, resultiert bei Bindung beider Substrate eine positive Ladung. Dadurch wird dieser Transport vom Membranpotenzial abhängig und nimmt selbst Einfluss auf dessen Größe. Beide Komponenten der Triebkraft (der chemische Gradient für Na^+ und das Membranpotenzial) machen zusammen mehr als 120 mV aus. Hieraus lässt sich anhand der Nernst-Gleichung eine maximale zytosolische Glucoseakkumulation auf das 100-Fache der tubulären Konzentration ermitteln. Durch die Glucoseanreicherung im Zytosol wird die Triebkraft für das Glucosetransportsystem auf der Blutseite bereitgestellt.

154 Text: Trennung von Transport und Stoffwechsel

Klinik Glukosurie

Diabetes mellitus Die tubuläre Resorption von D-Glucose kann ab einer Plasmakonzentration von mehr als 10 mmol/l mit der Filtration nicht mehr Schritt halten (➤ Abb. 10.21). Dadurch entsteht die Glucoseausscheidung im Urin (Glukosurie). Aufgrund der osmotischen Aktivität der Zuckermoleküle kommt es gleichzeitig zur osmotischen Diurese und Polyurie als typischen Symptomen beim unbehandelten Patienten.

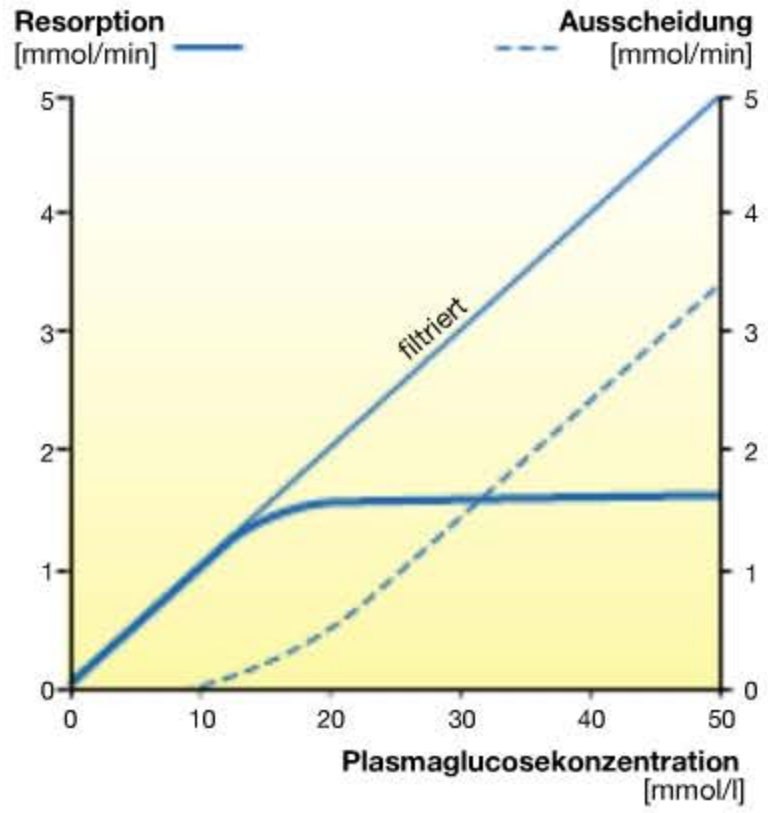


Abb. 10.21 Glucoseresorption bzw. Glucoseausscheidung als Funktion der Plasmakonzentration. Der Urin bleibt so lange glucosefrei, bis eine Konzentration von ca. 10 mmol/l im Filtrat überschritten wird. Bei ca. 20 mmol/l wird die maximale Transportrate erreicht. Von diesem Punkt an steigt die Glucoseausscheidung linear mit der Plasmaglucosekonzentration an. Die dünn durchgezogene Gerade entspricht der Glucosekonzentration im Ultrafiltrat. Die begrenzte Dichte von Na^+-Glucose-Kotransportern in der luminalen Membran erklärt die Sättigbarkeit (maximale Umsatzrate). Die Form der Sättigungskurve bzw. die Konzentration, bei der die halbmaximale Transportrate erreicht wird, gibt die Affinität des Kotransporters wieder. Der Vorgang kann mithilfe des Michaelis-Menten-Formalismus wie folgt beschrieben werden: $I = (I_{max} \times c)/(K_M + c)$, wobei I und I_{max} die Transportrate bzw. maximale Transportrate sind; c und K_M die Konzentration an Glucose bzw. die Konzentration für die halbe Sättigung.

Fanconi-Syndrom Viel seltener kann Glukosurie durch erworbene oder angeborene Störungen der proximalen Resorption auftreten. Das ist beim sog. Fanconi-Syndrom der Fall. Mehrere Na^+-gekoppelte Transportprozesse sind dabei beeinträchtigt und verursachen neben der Glukosurie auch eine Aminoazidurie, Phosphaturie und proximal-tubuläre Azidose.

Aminosäuren- und Peptidtransport

Kotransportsystem für Aminosäuren Ähnlich wie Glucose werden Aminosäuren ausschließlich im proximalen Nephron durch Na^+-abhängige Kotransportsysteme in der luminalen Membran in die Zelle aufgenommen. Indem untersucht wurde, wie sich die verschiedenen Aminosäuren gegenseitig beeinflussen, haben sich bislang 7 verschiedene Systeme identifizieren lassen:

- 1 System für saure Aminosäuren (Glu, Asp),
- 1 System für basische Aminosäuren (Arg, Lys, Orn),
- 5 Systeme für neutrale Aminosäuren: das (Cys/Cys-Cys)-System, das (Gly, Pro, OH-Pro)-System, ein zusätzliches Gly-System, ein System für Phe, Leu, Ile, Trp und Met und ein System für Tau, GABA und β-Ala.

Anhand dieser Einteilung lassen sich auch selektive Aminoazidurien erklären, die bei Ausfall bestimmter Systeme zustan-

de kommen. Diese Störungen können erworben oder angeboren (z. B. Cystinurie, Fanconi-Syndrom) sein. Durch die entsprechenden Na^+-abhängigen Transportsysteme werden Aminosäuren im Zytosol angereichert. Ähnlich wie bei Glucose scheint auch hier die hohe zytosolische Konzentration für den Auswärtstransport aus der Zelle verantwortlich zu sein. Man nimmt an, dass auch für diesen Export ein oder mehrere Carriersysteme vorhanden sind. Möglicherweise sind es die gleichen Systeme, über die Aminosäuren für den Stoffwechsel der Zelle von peritubulär aus aufgenommen werden.

Transport von Oligopeptiden Für einige Oligopeptide hat sich inzwischen zeigen lassen, dass sie in der luminalen Membran durch spezifische Hydrolasen gespalten werden. Die Spaltprodukte (Dipeptide, Aminosäuren) werden dann mit den entsprechenden Systemen in die Zelle aufgenommen. Auch die tubuläre Resorption von intakten Oligopeptiden (z. B. Carnosin) ist inzwischen zweifelsfrei nachgewiesen.

Transport von Proteinen Proteine werden nur in geringem Umfang im Glomerulus gefiltert. Die filtrierten Mengen von z. B. Albumin sind mit ca. 2 g/d dennoch nicht unerheblich. Hiervon werden im Normalfall 60 mg, also nur wenige Prozent, ausgeschieden. Proteine werden vor allem von den proximalen Tubuluszellen durch Endozytose aufgenommen. In den endozytotischen Vesikeln werden die Proteine dann durch Hydrolyse gespalten und die Spaltprodukte metabolisiert bzw. basolateral aus der Zelle heraustransportiert. Da kleine Proteine und Polypeptide mit Molekulargewichten von 20 kDa und weniger auch vom intakten Glomerulus in erheblichen Mengen filtriert werden, sind diese Resorptionsmechanismen für solche Proteine bedeutsamer als für große Proteine wie Albumin (➤ Kap. 10.4).

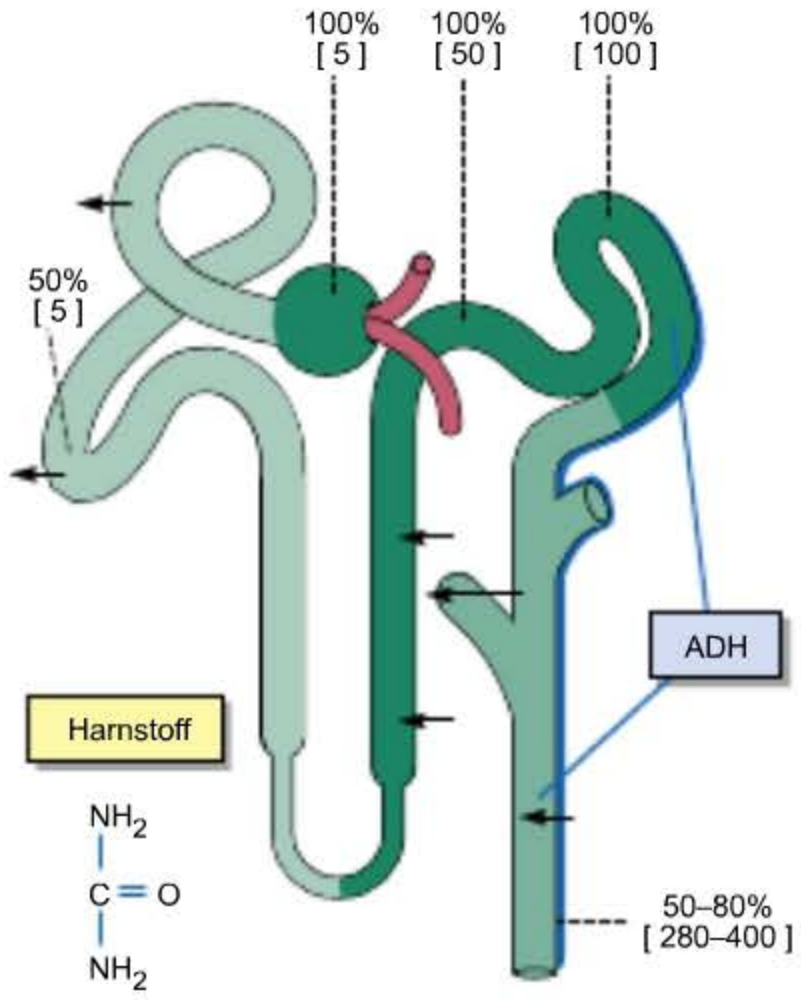


Abb. 10.22 Harnstofftransport im Nephron. Die Pfeile deuten die Richtung der Harnstoffbewegung an. Unter Suppression von ADH kann die Harnstoffausscheidung ca. 80% der filtrierten Menge betragen. Unter antidiuretischen Bedingungen (ADH-Ausschüttung) werden etwa 50% der filtrierten Menge ausgeschieden, und 50% rezirkulieren im Nierenmark. Die Werte in Klammern geben die Harnstoffkonzentrationen in mmol/l an. Die Harnstoffkonzentration im Urin kann auf 400 mmol/l ansteigen. Bei einem täglichen Urinvolumen von 1,5 l entspricht das 36 g/d (Molekulargewicht von Harnstoff = 60 kDa).

Klinik Proteinurie

Glomeruläre Schädigungen Bei glomerulären Schädigungen werden mittlere und große Proteine vermehrt filtriert und – weil die Transportmechanismen gesättigt sind – auch vermehrt ausgeschieden (Proteinurie). Besonders ausgeprägt ist die Proteinurie bei Glomerulonephritis und nephrotischem Syndrom. Von großer klinischer Bedeutung ist die Untersuchung des Urins auf Proteinausscheidung und einzelne Proteinfraktionen, um glomeruläre Schädigungen zu charakterisieren und quantifizieren.

Tubuläre Schädigungen Bei tubulären Schäden sind dagegen vor allem kleine Proteine wie β_2-Mikroglobulin im Urin vermehrt, weil diese kleinen Proteine von intakten Glomeruli filtriert, von den defekten Tubuli aber nicht mehr resorbiert werden können.

Harnstofftransport

Die Niere scheidet Harnstoff sehr effektiv aus. Etwa 850 mmol Harnstoff werden pro Tag filtriert (51 g) und hiervon zwischen 25 und 40 g im Urin ausgeschieden. Bedenkt man, dass Harnstoff ein kleines Molekül (Molekulargewicht 60 kDa) ist und darüber hinaus sehr leicht durch die meisten biologischen Membranen hindurchdiffundieren kann, erscheint eine renale Ausscheidung von 50–80% der filtrierten Menge sehr wirkungsvoll.

Transport Harnstoff wird frei filtriert. Am Ende des proximalen Nephrons sind ca. 50% resorbiert (➤ Abb. 10.22). Ein erheblicher Teil diffundiert, und ein weiterer Anteil wird mit dem Wasserresorptionsstrom mitgerissen (Solvent Drag). Harnstoff wird in die dünnen aufsteigenden Henle-Schleifen sezerniert, sodass frühdistal wieder die gesamte filtrierte Menge vorhanden ist. Die Hälfte davon wird in den Sammelrohren des Nierenmarks resorbiert, indem sie von der Wasserresorption mitgerissen wird. Die andere Hälfte wird im Urin ausgeschieden.

Regulation Dass Harnstoff unvollständig ausgeschieden wird, ist keine Insuffizienz des Systems, sondern wesentlich für die Harnkonzentration im Gegenstromsystem (➤ Kap. 10.5.3). Wird das Rezirkulieren des Harnstoffs in Abwesenheit von ADH unterbunden, wird Harnstoff zwar vermehrt ausgeschieden, gleichzeitig aber das Nierenmark „ausgewaschen", und der Konzentrierungsmechanismus bricht zusammen.

Bei eingeschränkter Filtration steigt die Harnstoffkonzentration im Organismus. Dieser Zustand wird **Urämie** (Ureahaima = Harnstoff im Blut) genannt (➤ Kap. 10.8).

Klinik Harnstoff-Clearance und GFR

Die Tatsache, dass die Harnstoff-Clearance etwa 50% der GFR beträgt, hat dazu geführt, dass die Messung dieser Clearance zur groben Abschätzung der GFR verwendet wird. Nach dem oben Gesagten ist deutlich, dass es sich bei diesem Verfahren um eine recht grobe Methode mit Fehlern im 100%-Bereich handelt.

Harnsäuretransport

Harnsäure ist beim Menschen und wenigen anderen Primaten das Stoffwechselprodukt von Purinkörpern. Sie wird annähernd frei filtriert.

Transport Im proximalen Nephron unterliegt Harnsäure einem bidirektionalen Transport, d. h., Harnsäure wird sowohl sezerniert als auch resorbiert. Beide Transporte laufen über die Zelle und benutzen entsprechende Carriersysteme. Der Harnsäuretransport ist Na^+-unabhängig und wird im Austausch durch andere Anionen getrieben.

Regulation Beim Menschen beträgt die renale Harnsäure-Clearance etwa 10% der GFR. Somit werden in der Bilanz 90% der filtrierten Harnsäure resorbiert. Aufgrund der Tatsache, dass der Mensch nicht über das Enzym Urikase verfügt, ist die Plasmakonzentration von Harnsäure mit ca. 200–250 mmol/l relativ hoch. Bei weiterem Anstieg der Plasmaharnsäurekonzentration kann es zur Präzipitation von Harnsäure z. B. in Gelenken kommen (Gicht).

Klinik Hyperurikämie

Ursachen Für eine Erhöhung der Plasmaharnsäurekonzentration gibt es grundsätzlich 2 Ursachen:

- Der Purinumsatz kann erhöht sein (Überproduktion von Harnsäure), weil eine Diät einen hohen Purinkörperanteil (hoher Fleischkonsum; besonders hohe Konzentrationen in Kalbsbries und Leber) hat oder weil bei einer zytostatischen Therapie mehr Purine abgebaut werden.
- Die renale Ausscheidung von Harnsäure kann vermindert sein.

Therapie Zwei Möglichkeiten der Therapie stehen zur Verfügung:

- Die Harnsäureproduktion kann diätetisch vermindert werden, oder es kann durch Allopurinol die Xanthinoxidase gehemmt und damit die Harnsäureproduktion vermindert werden.
- Die renale Harnsäure-Clearance wird durch sog. Urikosurika erhöht. Diese Substanzen (z. B. Probenecid) hemmen die proximale Harnsäureresorption. Behandelt man eine Hyperurikämie mit einem Urikosurikum, besteht allerdings die Gefahr, dass die Löslichkeit von Harnsäure im Harn überschritten wird und es zu Harnsäurepräzipitaten (Harnsäureurolithiasis, Gichtniere) kommt.

Oxalat

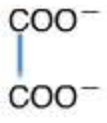


Abb. 10.23 Oxalat (Strukturformel).

Oxalsäuretransport

Als Ca^{2+}-Salz ist Oxalat (➔ Abb. 10.23) schwer löslich. Es wird über die Nahrung (besonders hohe Konzentration z. B. im Rhabarber und Spinat) aufgenommen und entsteht im Intermediärstoffwechsel aus Ascorbat und Glycin. Die Plasmakonzentration von Oxalat beträgt nur wenige µmol/l. Oxalat wird frei filtriert.

Transport Oxalat wird ähnlich wie Harnsäure proximal bidirektional transportiert. Im Gegensatz zu Harnsäure überwiegt aber die sekretorische Komponente. Die Oxalat-Clearance beträgt im Normalfall das 1,1–1,5-Fache der GFR.

Regulation Einige organische Anionen vermindern die Oxalat-Clearance. Damit wird Oxalsäure wahrscheinlich durch eines der proximalen Sekretionssysteme für organische Säuren transportiert (s. u.).

Klinik Oxalatsteine

Die renale Ausscheidung von Oxalat ist von erheblicher praktischer Bedeutung, weil Oxalat einer der Hauptbestandteile von Nieren- und Harnsteinen ist. Bei Calciumoxalat-Urolithiasis empfiehlt es sich, den Oxalatgehalt diätetisch zu vermindern.

Transport organischer Anionen und Kationen

Sekretion Mit Paraaminohippurat (PAH, ➔ Abb. 10.24) und verwandten Substanzen kann der renale Plasmafluss gemessen werden (➔ Kap. 10.3.2), weil PAH in den Nierenkörperchen filtriert, vor allem aber im proximalen Tubulus sezerniert wird. Die Menge an PAH, die durch Filtration und vor allem durch Sekretion in den Urin gelangt, ist bei niedrigen Plasmakonzentrationen annähernd gleich groß wie die Menge, die durch den arteriellen Zustrom in die Niere gelangt.

Auch andere Substanzen können durch den Mechanismus der tubulären Sekretion ausgeschieden werden. Hierzu gehören viele organische Säuren und Basen:

- Organische Säuren, die bei physiologischen pH-Werten als Anionen vorliegen, sind z. B.: Salicylat, andere nichtsteroidale Antiphlogistika, Barbiturat, Penicillin, Probenecid, Schleifendiuretika und viele andere.

Paraaminohippurat

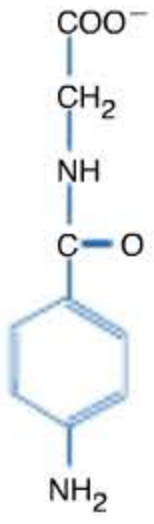


Abb. 10.24 Paraaminohippurat (Strukturformel).

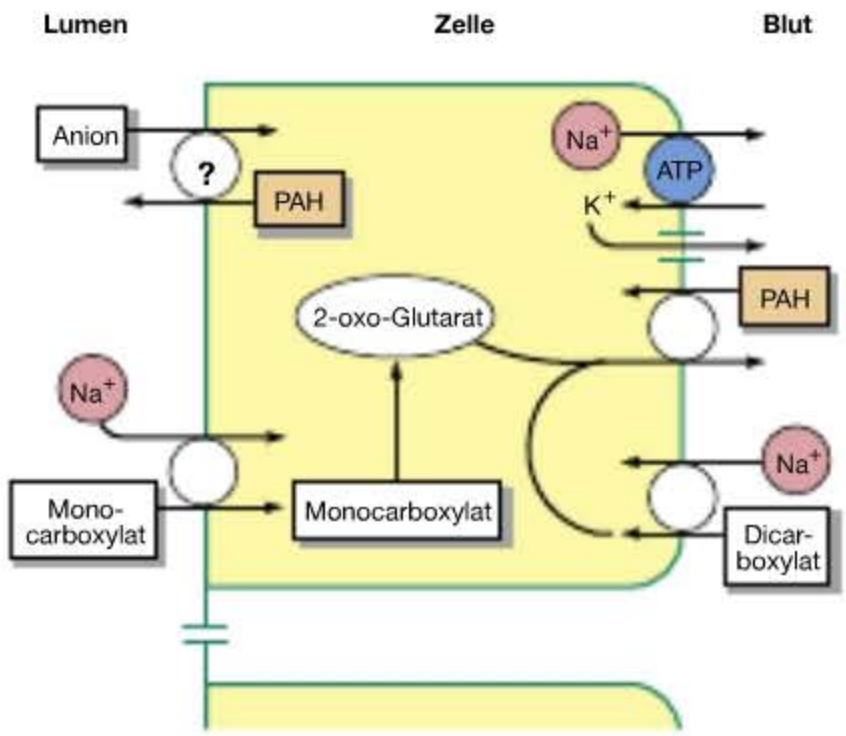


Abb. 10.25 Mechanismus der proximalen Sekretion organischer Säuren am Beispiel von Paraaminohippurat (PAH). Einzelheiten s. Text.

- Organische Basen, die als Kationen vorliegen, sind z. B.: Tetraethylammonium, Nikotinamid, Morphin.

Die relativ unspezifische Sekretion findet transzellulär und ausschließlich im proximalen Nephron (und dort vor allem in der Pars recta) statt. PAH – als Beispiel für andere Substanzen – wird peritubulär von einem Anionen-Carrier aufgenommen, der PAH im Austausch gegen ein anderes („exportiertes") Anion in die Zelle hineintransportiert (➤ Abb. 10.25). Für diesen Austausch kommt z. B. α-Ketoglutarat (2-oxo-Glutarat) infrage, das in der Zelle stark angereichert wird. Verantwortlich für diese Akkumulation von α-Ketoglutarat ist ein Na^+-abhängiges Carriersystem, das ebenfalls in der basolateralen Membran lokalisiert ist. Damit ist die PAH-Aufnahme in die Zelle **tertiär aktiv:** Die primär aktive Na^+-K^+-ATPase erzeugt einen Na^+-Gradienten, den das Na^+-abhängige Dicarboxylat-Carriersystem sekundär aktiv nutzt, um α-Ketoglutarat in die Zelle zu transportieren, und α-Ketoglutarat wird schließlich gegen PAH ausgetauscht. Der Austrittsmechanismus von PAH in das Lumen ist bislang nicht sicher geklärt. Auch hier scheint es sich um einen Anionen-Carrier zu handeln.

155 Text: Funktion des basolateralen Aufnahmesystems

Resorption Einige sezernierte organische Anionen und Kationen erreichen eine renale Clearance von bis zu 600 ml/min; das entspricht dem renalen Plasmafluss. Bei den meisten der sezernierten Substanzen wird aber ein erheblicher Teil der filtrierten und sezernierten Menge resorbiert (bidirektionaler tubulärer Transport), und zwar entweder über spezifische Transportsysteme oder durch nichtionische Diffusion. Bei der nichtionischen Diffusion nimmt das sezernierte Anion entsprechend dem Dissoziationsgleichgewicht, das vom tubulären pH-Wert bestimmt wird, ein Proton auf. Die protonierte Form ist häufig gut lipidlöslich. Damit kann eine solche Substanz auf die Blutseite zurückdiffundieren und so der renalen Ausscheidung entgehen.

Klinik Beeinflussung der Pharmaka-Ausscheidung

Verminderung der Ausscheidung Das basolaterale Aufnahmesystem für PAH ist nur wenig spezifisch. Es akzeptiert viele Säureanionen. Ein „Substrat" mit besonders hoher Affinität zu diesem Transportsystem ist Probenecid. Diese Substanz wurde früher dazu benutzt, die Sekretion von Penicillin zu hemmen und damit Penicillin einzusparen.

Erhöhung der Ausscheidung Carboanhydratasehemmer vermindern das Ausmaß der nichtionischen Diffusion und können damit die renale Clearance mancher Pharmaka erhöhen, indem sie die Tubulusflüssigkeit alkalisieren.

10.6 Endokrine Funktionen der Niere

Zur Orientierung

Die Niere ist neben ihren vielen anderen Funktionen auch ein endokrines Organ, indem sie viele lokal wirksame Hormone und Mediatoren wie z. B. Angiotensin, Prostaglandine, Kinine oder Adenosin freisetzt. Die Erythropoietinausschüttung wird in der Nierenrinde über O_2-Sensoren kontrolliert. Unter der Kontrolle von PTH bildet die Niere die eigentliche Wirksubstanz von Vitamin D, das 1,25-Dihydroxy-Vitamin D_3.

10.6.1 Lokal wirksame Hormone und Mediatoren

Renin

Renin wird von spezialisierten glatten Muskelzellen des Vas afferens freigesetzt (➤ Abb. 10.5). Es spaltet Angiotensinogen in Angiotensin I (➤ Abb. 10.4). Angiotensin I wird dann durch ein Converting-Enzym in Angiotensin II umgesetzt, das wiederum auf afferente und efferente Arteriolen vasokonstriktorisch wirkt (➤ Kap. 10.3.1 und ➤ Kap. 10.4.3). Es steigert die proximale NaCl-Resorption und erhöht die Aldosteronsekretion aus der Nebennierenrinde.

Prostaglandine

Prostaglandine (vor allem PGE, ➤ Abb. 10.26) werden vorwiegend im Nierenmark gebildet. Sie wirken vor allem dort vasodilatatorisch und erhöhen die Nierenmarkdurchblutung und die glomeruläre Filtration tiefer Nephrone. Daneben wirken sie saluretisch, indem sie die NaCl-Resorption in der dicken aufsteigenden Henle-Schleife und im Sammelrohr hemmen.

Kinine

Kinine werden durch das Enzym Kallikrein im distalen Nephron gebildet und hemmen wahrscheinlich die NaCl-Resorption in diesem Nephronabschnitt oder im Sammelrohr.

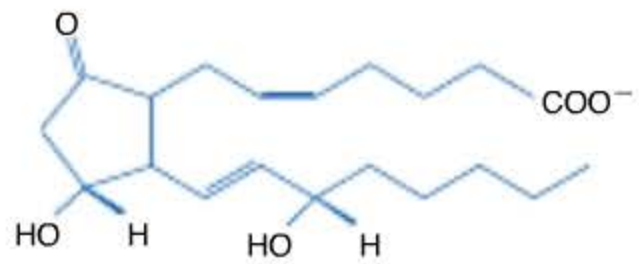


Abb. 10.26 Prostaglandin E_2 (Strukturformel).

Adenosin

Adenosin fällt als Metabolit von ATP an. Ihm wird eine bedeutsame vasokonstriktive Rolle im Rahmen der glomerulotubulären Rückkoppelung zugeschrieben (➤ Kap. 10.3.3).

10.6.2 Systemisch zirkulierende Hormone

Neben diesen nur lokal wirksamen Mediatoren produziert die Niere einige systemisch zirkulierende Hormone. Hierzu gehören Erythropoietin, 1,25-Dihydroxy-Vitamin D_3 sowie einige Steroidhormonmetaboliten. Die funktionelle Bedeutung des Steroidhormonmetabolismus ist zurzeit noch nicht geklärt.

Erythropoietin

Bildungsort und Wirkung Zellen, die Erythropoietin produzieren, befinden sich in der Nierenrinde, scheinen aber weder mit den Tubulus- noch mit den Endothelzellen identisch zu sein. Erythropoietin, das in geringem Umfang auch in der Leber gebildet wird, steigert die Blutbildung (Erythropoese) im Knochenmark. Erythropoietin ist ein Peptidhormon mit einem Molekulargewicht von 34 kDa.

Regulation Der adäquate Reiz für die Erythropoietinausschüttung ist Hypoxämie. Dabei wird die Freisetzung von Erythropoietin schon gesteigert, wenn der arterielle P_{O2} nur geringfügig sinkt oder die Hämoglobinkonzentration – bei normalem P_{O2} – nur wenig vermindert ist. Nicht ganz geklärt ist bislang die Frage, warum gerade die Niere als O_2-Sensor für die Ausschüttung dieses Hormons dient. Folgendes ist denkbar: Die Niere hat wegen der autoregulierten und damit konstanten Durchblutung und Filtratbildung einen hohen und relativ konstanten O_2-Verbrauch. Jeder Abfall des antransportierten O_2 zöge dadurch einen lokalen Abfall des O_2-Drucks nach sich. Eine Erythropoietinfreisetzung wäre dann die Antwort. Unklar ist, ob der Tubulus selbst als O_2-Sensor dient und ob weitere Transduktionsschritte in die Erythropoietinfreisetzung eingeschaltet sind. Als mögliche Vermittler wurden Prostaglandine vorgeschlagen. Alternativ ist denkbar, dass die erythropoietinproduzierenden Zellen selbst als O_2-Sensor dienen.

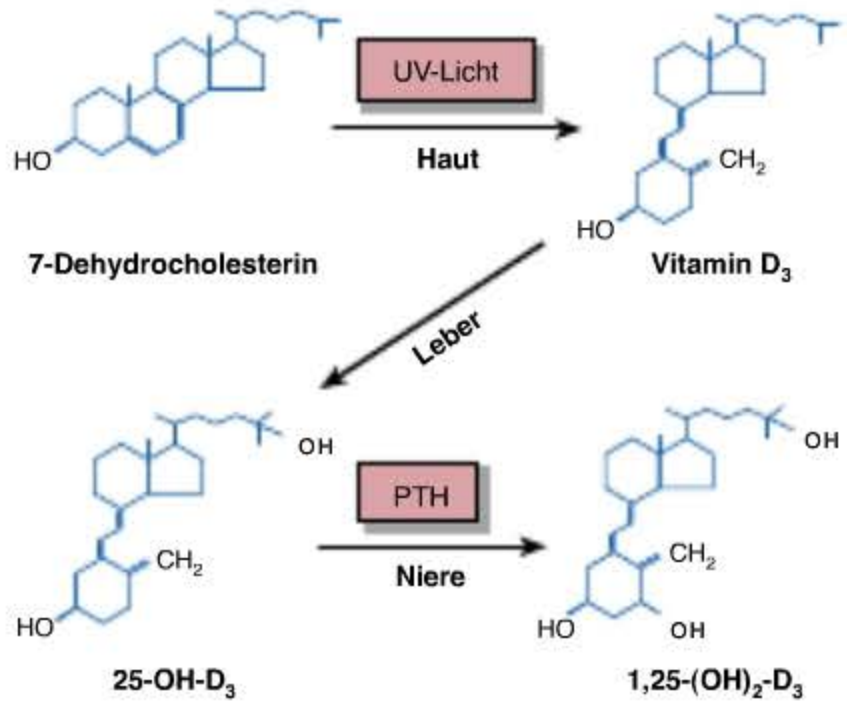


Abb. 10.27 Bildung des D_3-Hormons im Körper. Unter UV-Licht-Exposition entsteht aus 7-Dehydrocholesterin Vitamin D_3. In der Leber wird Vitamin D_3 zu 25-(OH)-D_3 hydroxyliert. In der Niere wird daraus unter dem Einfluss von Parathyrin (PTH) das eigentliche Hormon 1,25-$(OH)_2$-D_3 gebildet.

Klinik Renale Anämie

Die Tatsache, dass die Niere der Hauptbildungsort von Erythropoietin ist, bringt es mit sich, dass die sezernierte Erythropoietinmenge abnimmt, wenn Teile des Nierenparenchyms zugrunde gehen. Folge davon ist eine verminderte Blutbildung und damit eine Anämie. Bei chronisch Nierenkranken substituiert man heute in vielen Fällen Erythropoietin und behandelt so die Anämie. Erythropoietin wird häufig im Hochleistungssport als Doping-Mittel missbraucht (Epo-Doping): Das mittlerweile rekombinant hergestellte Erythropoietin erhöht die Erythrozytenzahl und damit die im Blut verfügbaren Sauerstoffträger.

1,25-Dihydroxy-Vitamin D_3

Bildung 1,25-$(OH)_2$-D_3 (1,25-Dihydroxycholecalciferol) ist das eigentlich wirksame D_3-Hormon. Es entsteht aus Dehydrocholesterin (➤ Abb. 10.27). Durch Hydroxylierung in Position 25 in der Leber wird 25-(OH)-D_3 gebildet. Dieses wird in der Niere an der Position 1 zu 1,25-$(OH)_2$-D_3 hydroxyliert. Neben 1,25-$(OH)_2$-D_3 werden im Körper auch 24,25-$(OH)_2$-D_3 und 25,26-$(OH)_2$-D_3 gebildet.

Wirkung 1,25-$(OH)_2$-D_3 wirkt auf den Darm, indem es dort die Ca^{2+}-Resorption erhöht, und auf den Knochen, indem es die Ossifizierung steigert. Die Wirkungsweise der anderen D_3-Metaboliten ist noch ungeklärt.

Regulation Für die Hydroxylierung des 25-(OH)-D_3 in Position 1 muss Parathyrin (PTH) vorhanden sein. PTH hat auf die enterale Ca^{2+}-Resorption keinen direkten Einfluss, es wirkt aber indirekt über die gesteigerte renale Bildung von 1,25-$(OH)_2$-D_3.

10.7 Steuerung der Nierenfunktionen

Zur Orientierung

Eine Vielzahl von Hormonen steuert die Niere. Das Nebennierenrindenhormon Aldosteron dient der Na^+-Konservierung. Das Hypothalamushormon Adiuretin (ADH) dient der Einsparung von Wasser. Das atriale natriuretische Peptid (ANP) aus dem Herz dient der vermehrten Na^+-Ausscheidung. Das Nebenschilddrüsenhormon Parathyrin (PTH) wirkt an der Niere phosphaturisch und antikalziurisch. Darüber hinaus steigert PTH die renale Bildung von 1,25-$(OH)_2$-D_3. Das im Schilddrüsengewebe gebildete Calcitonin wirkt an der Niere ähnlich wie PTH. Über die Transmitter Noradrenalin und Dopamin steuert der Sympathikus des vegetativen Nervensystems sowohl Nierendurchblutung wie auch Salztransport.

10.7.1 Hormone

Einzelheiten zur Wirkung der Hormone sind bereits bei den einzelnen Substanzen genannt worden (➤ Kap. 10.5.5). Im Folgenden wird ein zusammenfassender Überblick gegeben (➤ Abb. 10.28).

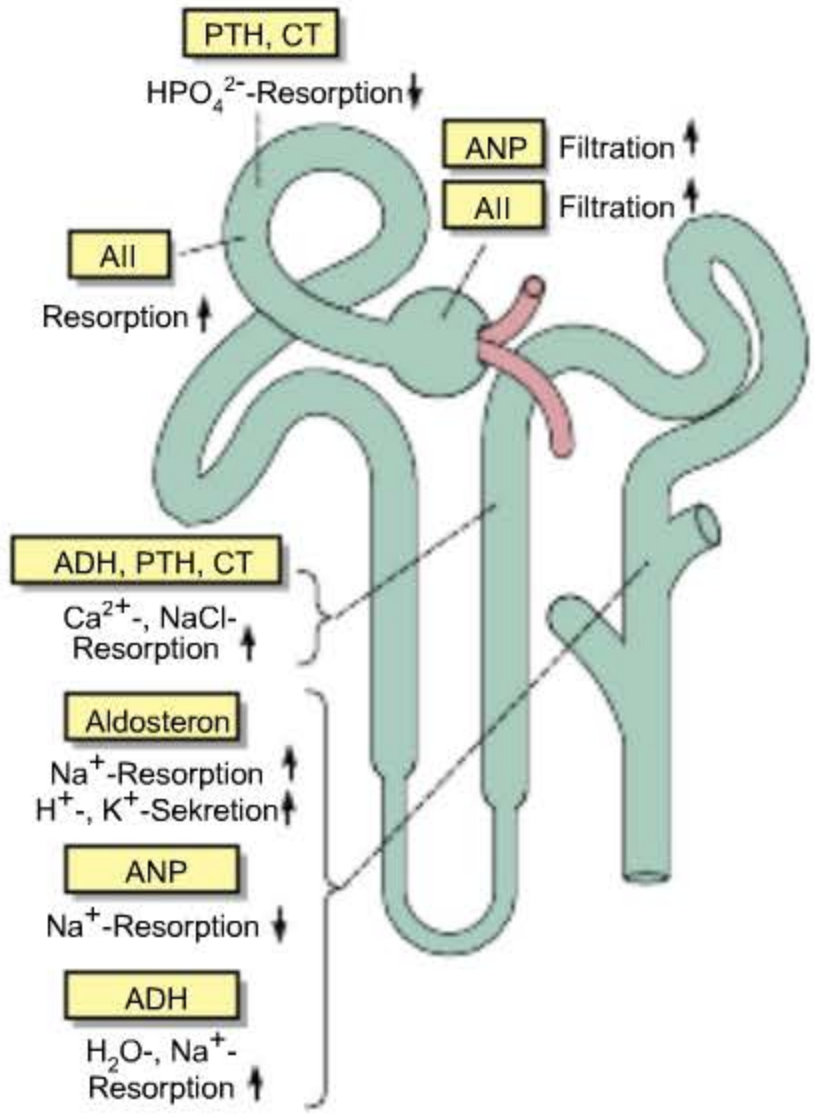


Abb. 10.28 Wirkung der Hormone (Schema). PTH = Parathyrin, ANP = atriales natriuretisches Peptid, CT = Calcitonin, AII = Angiotensin II, ADH = antidiuretisches Hormon = Adiuretin.

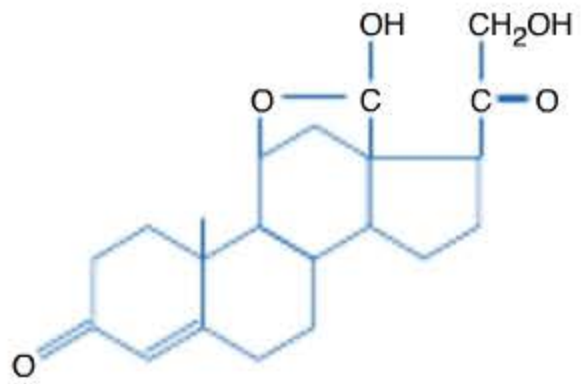
Aldosteron

Regulation Die Ausschüttung von Aldosteron aus der Zona glomerulosa der Nebennierenrinde wird durch Volumenmangel über Renin und Angiotensin II sowie direkt durch Hyperkaliämie gesteigert.

Wirkung Aldosteron (➤ Abb. 10.29) dient der Konservierung von Na^+ und wirkt dabei an vielen Epithelien: Es verstärkt die Na^+-Resorption im Kolon, in Schweißdrüsengängen, im proximalen Tubulus und besonders im Sammelrohr. In der Niere ist die Na^+-Resorption mit einer K^+-Sekretion gekoppelt, weil bei vermehrtem luminalem Na^+-Einstrom in die Zelle die luminale Membran depolarisiert und damit die Triebkraft für die K^+-Sekretion über die Kaliumkanäle in dieser Membran zunimmt (➤ Abb. 10.12).

Aldosteron wirkt in 2 Stufen, wobei die eigentliche Wirkung genomisch ist, d. h. über die Transkription und Translation neuer Proteine entsteht:

- Die erste sekundenschnelle Antwort einer Sammelrohrzelle auf Aldosteron ist nichtgenomisch: das intrazelluläre Ca^{2+} wird erhöht, gefolgt von intrazellulärer Alkalose. Diese Antwort versetzt die Zelle in die Bereitschaft, die nachfolgende genomische Wirkung zu entwickeln.
- Die volle genomische Wirkung entsteht erst nach einigen Stunden. In den Hauptzellen des Sammelrohrs der Niere erhöht sich hierbei die Anzahl der Natriumkanäle in der luminalen Membran und der Na^+-K^+-Pumpen in der basolateralen Membran. Außerdem nimmt die Menge vieler Enzyme für den Stoffwechsel der Zelle zu.



Aldosteron

Abb. 10.29 Aldosteron (Strukturformel).

Aldosteron-Escape Ist die Aldosteronkonzentration über mehrere Tage erhöht (z. B. hohe Mineralocorticoiddosis, Hyperaldosteronismus), nimmt die Aldosteronwirkung, nämlich die gesteigerte renale Natriumresorption, allmählich wieder ab („Aldosteron-Escape"). Andere, bisher nicht genau identifizierte natriuretische Faktoren verursachen dieses Nachlassen der Aldosteronwirkung. Hierfür wurde der Begriff „dritter Faktor" (= „natriuretisches Hormon") geprägt. Wenn auch einige Befunde die Existenz dieses Hormons sehr plausibel erscheinen lassen, ist doch seine molekulare Struktur bis heute ungeklärt. Es wird vermutet, dass es sich um ein kleines steroidähnliches Molekül handelt, das den Herzglykosiden (Digitalis; Leitstruktur: Ouabain) molekular sehr nahesteht. Deshalb

spricht man bei dieser Forschung auch von der Suche nach einem „endogenen Digitalis".

Klinik Hyperaldosteronismus

Ursachen, Klinik Die Überproduktion von Aldosteron (Hyperaldosteronismus) ist durch eine primäre Mehrproduktion (z. B. einen benignen Tumor in der Nebennierenrinde) möglich (Morbus Conn). Als sekundäre Ursachen kommen z. B. eine Überfunktion des Renin-Angiotensin-Systems (z. B. Diuretika), die Überdosierung mit Mineralocorticoiden oder eine Abbaustörung infrage. Hauptsymptom ist die arterielle Hypertonie. Gegenwärtig werden 15–20% aller nicht renal bedingten Hypertonien und deren Folgeerkrankungen (Schlaganfall, Herzinfarkt) mit einem oft nur leicht erhöhten Aldosteronspiegel in Zusammenhang gebracht. Kürzlich wurde erkannt, dass bereits Aldosteronplasmaspiegel im oberen physiologischen Bereich, besonders in Kombination mit erhöhtem Plasmanatrium, die Endothelzellen der Blutgefäße versteifen. Die daraus resultierende endotheliale Dysfunktion (verminderte Produktion des gefäßerweiternden Stickstoffmonoxids, NO) kann Herz und Kreislauf nachhaltig schädigen. Weitere Symptome des Hyperaldosteronismus sind Hypokaliämie (mit z. B. Muskelkrämpfen und Obstipation), Kopfschmerzen, Polyurie und starker Durst (Polydipsie).

Therapie

Ein Tumor der Nebennierenrinde wird operativ entfernt. Zur Vorbereitung der Operation (dann über etwa 2 Monate) oder sonst bei Hyperaldosteronismus werden Aldosteronantagonisten wie Spironolacton oder das selektiv wirksamere Eplerenon gegeben.

ADH (Adiuretin)

Regulation Osmorezeptoren im Hypothalamus und Volumenrezeptoren im Niederdrucksystem (Henry-Gauer-Reflex) steuern die ADH-Freisetzung aus dem Hypophysenhinterlappen.

156 Text: Reaktion des ADH auf Osmolaritätsänderung

Wirkung ADH wirkt in der Niere an der dicken aufsteigenden Henle-Schleife und an den Hauptzellen des Sammelrohrs. In der dicken aufsteigenden Henle-Schleife steigert ADH bei einigen Säugern die NaCl-Resorption und besitzt darüber hinaus auch einen verstärkenden Einfluss auf die Ca^{2+}- und Mg^{2+}-Resorption. Im Sammelrohr steigert ADH, zumindest bei manchen Spezies, die Na^+-Resorption. Der Haupteffekt von ADH ist aber die Erhöhung der Wasserpermeabilität im Sammelrohr durch Einbau sog. Wasserkanäle (Aquaporine) in die luminale Tubulusmembran (➤ Abb. 10.30, s. a. ➤ Kap. 17.2.4).

ADH wirkt sehr schnell innerhalb von wenigen Minuten, indem es nach Interaktion mit V_2-Rezeptoren über das Adenylatcyclasesystem in den entsprechenden Zellen cAMP freisetzt. cAMP steuert dann über Proteinkinasen vom A-Typ entsprechende Phosphorylierungen. Diese gesamte Transduktionskaskade benötigt nur wenige Minuten.

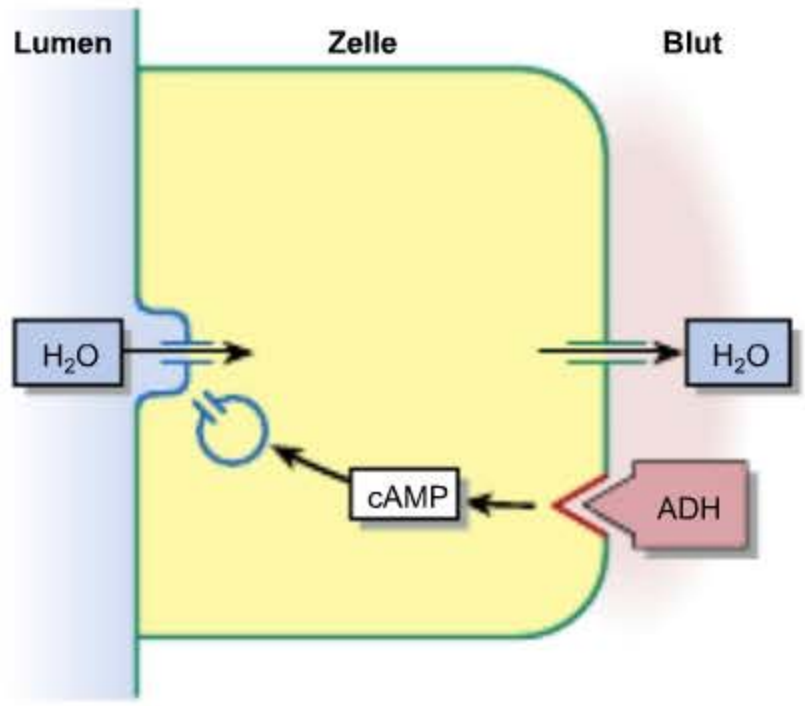


Abb. 10.30 Wasserresorption in der Hauptzelle des Sammelrohrs. ADH bindet an spezifische Rezeptoren und führt zu einer Erhöhung des zyklischen AMP (cAMP). Über eine Insertion von Wasserkanälen (Aquaporine) in die luminale Membran steigt die Wasserresorption.

Ergänzung der Aldosteronwirkung In ihrer Wirkungsweise ergänzen sich Aldosteron und ADH. ADH wirkt sehr schnell, Aldosteron verzögert. Während ADH in erster Linie der Wasserkonservierung dient, wirkt Aldosteron Na^+-konservierend.

Atriales natriuretisches Peptid (ANP, Atriopeptin)

Regulation Dieses 39-Aminosäuren-Peptid wurde vor etwa 20 Jahren entdeckt. Es wird in Granula der Herzvorhöfe gebildet und von dort bei Dehnung an das Blut abgegeben. Die Niere besitzt Rezeptoren für ANP in den afferenten Arteriolen der Nierenkörperchen sowie in den Sammelrohren des Nierenmarks.

Wirkung ANP führt zu einer Vasodilatation des Vas afferens und erhöht hierdurch die Nierendurchblutung. Auch die GFR steigt nach ANP-Gabe an. Diese Wirkung erklärt aber nicht die starke Diurese und Natriurese, wie sie schon bei geringen Konzentrationen dieses Peptids beobachtet wird. Hierfür scheint der Angriffspunkt im medullären Sammelrohr verantwortlich zu sein.

MERKE

Mit dem atrialen natriuretischen Peptid verfügt der Organismus über ein sehr schnell wirksames System zur Wasser- und Salzausscheidung, sozusagen über ein endogenes Diuretikum und Saluretikum.

ANP und ADH In vieler Hinsicht lässt sich ANP als Gegenspieler zu ADH auffassen. Beide Hormone stehen unter der Kontrolle des zirkulierenden Blutvolumens: Bei Volumenmangel wird über entsprechende parasympathische Afferenzen vom zentralen Niederdrucksystem (N. vagus) die ADH-Ausschüttung gesteigert. Bei Vorhofdehnung wird dagegen der „Gegenspieler" ANP ausgeschüttet. Beide Hormone lösen in der Niere sehr rasche Antworten aus. ADH (intrazellulärer Botenstoff: cAMP) konserviert das Volumen, ANP (intrazellulä-

rer Botenstoff: cGMP) vermindert das Volumen des Extrazellulärraums.

Klinik ANP und essenzielle Hypertonie

Nach der Entdeckung des atrialen natriuretischen Peptids lag es nahe, anzunehmen, dass sein Mangel für die essenzielle Hypertonie verantwortlich sein könnte. Diese Hypothese hat sich nicht bestätigt. Dennoch ist damit zu rechnen, dass ANP unter bestimmten pathophysiologischen Bedingungen entweder inadäquat ausgeschüttet wird oder dass die ANP-Antworten inadäquat ausfallen.

Parathyrin (PTH, Parathormon)

Regulation Das Peptidhormon PTH (84 Aminosäuren) wird bei Hypokalzämie aus den Nebenschilddrüsen ausgeschüttet.

Wirkung PTH wirkt am Knochen auf die Osteoklasten und fördert damit den Knochenabbau. Andererseits fördert PTH indirekt über 1,25-$(OH)_2$-D_3 (s. u.) die Mineralisierung des Knochens. An der Niere wirkt PTH in vielfältiger Weise (s. a. ➢ Kap. 10.5.5):

- Am proximalen Nephron reduziert es die Phosphatresorption. Gleichzeitig hemmt es den Na^+-H^+-Gegentransporter. Hierdurch kommt es zu einer ausgeprägten Phosphaturie und einer schwachen Natriurese und Bikarbonaturie.
- An der dicken aufsteigenden Henle-Schleife (vorwiegend im kortikalen Abschnitt) erhöht PTH die Ca^{2+}- und Mg^{2+}-Resorption.
- Schließlich steigert PTH die Bildung von 1,25-$(OH)_2$-D_3 vorwiegend in den Zellen der Nierenrinde. Damit löst PTH indirekt alle Effekte des D_3-Hormons aus. Besonders wichtig sind hierbei wohl die Wirkungen auf Knochen und Darm.

MERKE

Insgesamt erhöht PTH die Plasma-Ca^{2+}-Konzentration und erniedrigt die Plasmaphosphatkonzentration.

Klinik Sekundärer Hyperparathyreoidismus

Hyperparathyreoidismus-Formen Die Überproduktion von Parathyrin wird als Hyperparathyreoidismus (HPT) bezeichnet. Die Ursache kann in der Nebenschilddrüse liegen (primärer HPT), außerhalb der Nebenschilddrüse, wenn ein anderes Organ eine chronische Hypokalzämie hervorruft (sekundärer HPT) oder wiederum indirekt in den Nebenschilddrüsen, wenn ein sekundärer HPT so lange besteht, dass in den Nebenschilddrüsen eine autonome (nicht mehr durch regelnde Einflüsse steuerbare) Überfunktion entsteht.

Chronische Nierenerkrankungen Bei chronischen Nierenerkrankungen kommt es wegen der hohen Plasmaphosphatkonzentration und der daraus resultierenden niedrigen Konzentration des freien Ca^{2+} zu einem ausgeprägten sekundären HPT. Dabei kann die Plasmakonzentration von PTH bis auf das 1000-Fache der Norm ansteigen. Viele der Urämiesymptome wurden dem Hyperparathyreoidismus angelastet: so z. B. die typischen Skelettveränderungen (Osteopathie), die Symptome vonseiten des Herzens (Kardiomyopathie), der peripheren Nerven (Polyneuropathie) oder der Muskulatur (Myopathie). Für einige Urämiesymptome wie die urämische Osteopathie ist PTH zumindest mitverantwortlich. Mit Sicherheit ist Parathyrin aber nicht *das* Urämietoxin.

Calcitonin

Regulation Das Peptidhormon Calcitonin (32 Aminosäuren) wird in der Schilddrüse gebildet und bei Hyperkalzämie ausgeschüttet.

Wirkung An der Niere wirkt Calcitonin in vieler Hinsicht synergistisch zu PTH. Calcitonin wirkt proximal phosphaturisch und in der dicken aufsteigenden Henle-Schleife antikalziurisch und antimagnesiurisch. Die Wirkungen auf den Knochen sind dagegen entgegengesetzt: PTH wirkt osteolytisch, erhöht damit den Calciumphosphatumsatz und steigert so die Plasmacalciumkonzentration. Calcitonin hat den gegenteiligen Effekt, indem es die Ca^{2+}-Ablagerungen in den Knochen fördert.

Andere Hormone

Einige andere Hormone haben direkte Effekte auf die Niere:

- **Glucagon** wirkt in der dicken aufsteigenden Henle-Schleife und steigert dort die NaCl-, Ca^{2+}- und Mg^{2+}-Resorption. Dieser Effekt ist allerdings nicht sehr ausgeprägt.
- **Adrenalin** wirkt am proximalen und distalen Nephron sowohl über α- als auch über β-Rezeptoren. Der Nettoeffekt ist eine Erhöhung der NaCl-Resorption.
- **Glucocorticoide** haben am proximalen Nephron einen hemmenden Effekt auf die Phosphatresorption und steigern die Azidifizierung durch den Na^+/H^+-Austauscher. In der dicken aufsteigenden Henle-Schleife fördern Glucocorticoide die Resorption.
- **Schilddrüsenhormone** (Thyroxin und Trijodthyronin) wirken vor allem am proximalen Nephron direkt positiv auf die NaCl- und Wasserresorption und steigern den Metabolismus.

10.7.2 Vegetative Innervation der Niere

Die Niere wird nur sympathisch innerviert. Die synaptischen Überträgerstoffe sind Noradrenalin und Dopamin. Die entsprechenden postsynaptischen Rezeptoren sind α- und β- sowie Dopaminrezeptoren.

Tubulussystem Die sympathische Innervation der proximalen Tubuli hat einen resorptionsfördernden Effekt. Analog erhöhen β-Agonisten auch an der dicken aufsteigenden Henle-Schleife die NaCl-Resorption. Allerdings sind diese Nephronabschnitte nicht direkt innerviert.

Reninfreisetzung, Autoregulation Das sympathische Nervensystem kontrolliert sowohl die Reninfreisetzung als auch das

Phänomen der Autoregulation. Bei Vasokonstriktion des Vas afferens verringert sich die renale Durchblutung, die Reninfreisetzung nimmt zu. β-Rezeptoren vermitteln die durch die sympathische Innervation direkt ausgelöste Reninfreisetzung.

MERKE

Insgesamt ist die durch Noradrenalin vermittelte sympathische Innervation synergistisch zu den Effekten von Aldosteron und ADH. Dopamin hat in niedrigen Konzentrationen einen dem Noradrenalin entgegengesetzten Effekt. Es wirkt vasodilatatorisch und erhöht damit die Nierendurchblutung.

10.8 Urämie

Zur Orientierung

Niereninsuffizienz führt zur Urämie. Tritt die Insuffizienz akut auf, dann spricht man von akutem Nierenversagen. Ist der Verlauf langsam, dann wird das Krankheitsbild als chronische Niereninsuffizienz bezeichnet. Beide Zustände haben gemeinsam, dass die GFR stark vermindert ist. Giftstoffe häufen sich im Organismus an. Salz und Wasser werden unzureichend ausgeschieden. Arterieller Bluthochdruck, entgleister Elektrolythaushalt und toxische Stoffwechselmetaboliten führen zu einer lebensbedrohlichen Situation.

Ursachen

Der Verlauf des **akuten Nierenversagens** ist sehr durch den Pathomechanismus geprägt, also davon, ob es durch eine Nierenmangeldurchblutung (Ischämie), durch Nephrotoxine (z. B. Pilzgifte, Kohlenwasserstoffe) oder etwa durch Harnabflussstörungen ausgelöst wird. Diese Störung geht mit einer verminderten (Oligurie) oder gar gänzlich sistierenden Harnausscheidung (Anurie) einher. Die Ursachen der **chronischen Niereninsuffizienz** sind vielfältig. Eine Hauptursache ist heute die glomeruläre Schädigung bei Diabetes mellitus. Am Anfang kann aber auch eine Glomerulonephritis stehen, die zu fortschreitendem Untergang von Glomeruli und Nephronen führt, eine interstitielle Nephritis oder Zystennieren.

Symptomatik der chronischen Niereninsuffizienz

Die Symptomatik der chronischen Niereninsuffizienz ist einheitlicher als bei akuter Niereninsuffizienz und lässt sich in vielen Aspekten aus der Normalfunktion, d. h. den Aufgaben der Niere, ableiten.

Toxine bei Urämie Eine der Hauptaufgaben der Niere ist die Ausscheidung von körperschädlichen Stoffen. Bei eingeschränkter Nierenfunktion häufen sich diese Gifte an, erzeugen einen komatösen Zustand und viele andere Symptome wie Myopathie, Polyneuropathie, Kardiomyopathie, Anämie, Osteopathie, Stoffwechselstörungen. Für viele Symptome werden Toxine inkriminiert. Hierzu zählen Polyole sowie sog. Mittelmoleküle, d. h. Moleküle mit einem Molekulargewicht von 500–2000 kDa. Für viele dieser Substanzen ist die kausale Beteiligung als Toxin noch nicht bewiesen. Sicher ist aber, dass Creatinin und Harnstoff zumindest in Konzentrationen, die das 10-Fache des Normalwerts betragen, als Toxine nicht relevant sind.

Volumenexpansion Beim Gesunden besteht die Möglichkeit, aufgenommenes Salz und Wasser rasch auszuscheiden. Bei einem chronisch Niereninsuffizienten ist die Filtrationsrate zu niedrig, um eine rasche Ausscheidung zu gewährleisten. Aus diesem Grund droht dem chronisch Niereninsuffizienten bei einer Volumenexpansion, wenn er also größere Mengen an Salz und Wasser zu sich nimmt, eine entsprechende Kreislaufbelastung. Diese kann zur Herzinsuffizienz führen.

Verminderte Filtration Beim Gesunden ist die renale Clearance einiger Filtratbestandteile relativ groß:

- **Creatinin und Harnstoff:** Hierzu gehören natürlich Creatinin und Harnstoff. Der Anstieg der Plasmakonzentrationen beider Stickstoffmetaboliten ist zwar diagnostisch bedeutend, jedoch unwichtig für das Krankheitsgeschehen.
- **Phosphat:** Bei stark eingeschränkter Filtration besteht die Gefahr, dass Phosphat nicht mehr in ausreichenden Mengen ausgeschieden wird und eine Hyperphosphatämie entsteht. Dieser Anstieg der Plasmaphosphatkonzentration führt aufgrund des niedrigen Löslichkeitsprodukts für Ca^{2+}-Phosphat zu einem Abfall der Plasmacalciumkonzentration. Dies ist eine der Hauptursachen für den sekundären Hyperparathyreoidismus, der bei chronisch niereninsuffizienten Patienten auftritt. Entsprechende Skelettveränderungen, wie die Rarefizierung des Knochens, sind die Folge. Zudem ist die Bildung von 1,25-$(OH)_2$-D_3 bei erheblichen Nierenparenchymschäden eingeschränkt, was ebenfalls zur Osteopathie beiträgt.
- **Kalium:** Auch die K^+-Ausscheidung ist, vor allem bei entsprechender Diät, von einer ausreichenden GFR abhängig. Damit ist vorherzusagen, dass beim chronisch niereninsuffizienten Patienten die Gefahr der Hyperkaliämie besteht. Hyperkaliämie bringt ab 7–8 mmol/l die Gefahr des Herzstillstandes mit sich.
- **Protonen:** Schließlich ist die Protonenausscheidung bei chronischer Niereninsuffizienz vermindert: zum einen, weil mit zu wenig Phosphat auch zu wenig titrierbare Säure ausgeschieden wird, und zum anderen, weil auch die NH_4^+-Ausscheidung reduziert ist. Damit besteht bei chronischer Niereninsuffizienz schon bei relativ geringfügiger Einschränkung der Filtration die Tendenz zur metabolischen Azidose.

Anämie Bei entsprechendem Nierenparenchymschaden kommt es zu einer verminderten renalen Erythropoietinbildung und -ausschüttung. Die Folge ist eine renal bedingte Anämie.

Therapie

Bei fortgeschrittenem Nierenversagen kommt die sog. Nierenersatztherapie (Dialyse) in Betracht. Hierbei übernimmt entweder das Peritoneum (Peritonealdialyse) oder eine künstliche Membran die Filtrationsfunktion. Als weitere Maßnahme ist eine Nierentransplantation möglich.

10.9 Ausblick

In der ersten Hälfte des letzten Jahrhunderts wurde die globale Nierenfunktion im intakten Organismus mit indirekten Methoden, z. B. der Creatinin-Clearance, erforscht. Mit Ende des letzten Jahrtausends wurde die Funktion beinahe jeder einzelnen Nierenzelle im Detail charakterisiert, z. B. die Sekretion von Kaliumionen durch einen Ionenkanal im Sammelrohr. Die Forschung der kommenden Jahre wird auf diesen beiden Säulen, der globalen Funktion der Niere und der Funktion einzelner Moleküle, aufbauen. Damit können vielleicht chronisch fortschreitende Erkrankungen der Niere gebannt und der Bluthochdruck mit seiner Herz-Kreislauf-schädigenden Wirkung von Beginn an verhindert werden.

ZUSAMMENFASSUNG

Aufgaben und Aufbau

Die Niere fungiert als „Umweltministerium" des Organismus. Sie kontrolliert den Elektrolyt- und Wasserhaushalt, retiniert wertvolle Metaboliten und sezerniert toxische Stoffe. Die Niere reguliert den Blutdruck, erhält das normale Blutvolumen und greift als endokrines Organ in verschiedene Stoffwechselprozesse ein. Die Durchblutung beider Nieren zusammen beträgt mit 1,2 l/min etwa 25% des Herzminutenvolumens. Die einzelnen Funktionseinheiten der Niere sind die Nephrone. Davon gibt es ca. 1 Million pro Niere. Sie bestehen jeweils aus Glomerulus (Filter) und Tubulus (Nierenkanälchen). Die Glomeruli liegen in der Nierenrinde und sind die Ausgangspunkte parallel angeordneter Tubuli, die in mehr oder weniger langen Schleifen ins Nierenmark ziehen. Die Glomeruli sind Kapillarknäuel, die jeweils über eine afferente Arteriole mit Blut versorgt werden und deren Abfluss über eine efferente Arteriole verläuft. Ein anschließendes peritubuläres Kapillarsystem versorgt die Tubuli mit Blut. Über die Nierenvenen verlässt das zum Teil geklärte Blut die Nieren. Damit weist der Nierenkreislauf 2 hintereinandergeschaltete Kapillarsysteme auf. Das erste dient der glomerulären Filtration, das zweite der Versorgung der Tubuli.

Nierendurchblutung

Vas afferens und Vas efferens regulieren Nierendurchblutung und glomeruläre Filtration über 3 Mechanismen:

- Der **Muskeltonus der Arteriolen** wird so eingestellt, dass systemische Blutdruckschwankungen im physiologischen Bereich für die Nierenfunktion wirkungslos bleiben.
- Renale Minderdurchblutung aktiviert das **Renin-Angiotensin-System** und korrigiert das Durchblutungsdefizit.
- Die Flussrate des Primärharns im Tubulussystem reguliert über biochemische Signalstoffe die glomeruläre Filtration **(tubuloglomeruläre Rückkoppelung).**

Blutdruckabfall unter eine kritische Grenze führt zum akuten Nierenversagen.

Glomeruläre Filtration

Vom renalen Plasmafluss (600 ml/min) werden ca. 20% in den Glomeruli abgepresst. Dieses Ultrafiltrat wird als glomeruläre Filtrationsrate, GFR, bezeichnet (120 ml/min). Das Ultrafiltrat enthält alle niedermolekularen Blutbestandteile (5–10 kDa). Das endogen produzierte Creatinin wird zur Messung der GFR (Creatinin-Clearance) herangezogen. Ist die Regulation der GFR durch die jeweils zu- bzw. abführende Arteriole ungenügend, gleicht die tubuläre Transportrate GFR-Schwankungen im physiologischen
Erkrankungen der Glomeruli schränken die GFR ein und führen zur Niereninsuffizienz (Retention harnpflichtiger Stoffe).

Tubulärer Transport

Die polaren Zellen der einzelnen Tubulusabschnitte transportieren Stoffe in beiden Richtungen. Die basolateral lokalisierte Na^+-K^+-Pumpe ist die primäre Triebkraft. Im **proximalen Tubulus** werden ca. zwei Drittel des Ultrafiltrats resorbiert. Manche Stoffe (z. B. Glucose) werden vollständig resorbiert, umgekehrt werden andere vom Blut der peritubulären Kapillaren ins Tubuluslumen sezerniert (z. B. organische Säuren). In der dicken aufsteigenden **Henle-Schleife** wird Salz resorbiert, aber kein Wasser. Diese H_2O-Impermeabilität führt zu einer hypotonen Tubulusflüssigkeit. Die Epithelzellen des **Sammelrohrs** stellen den Endurin her. Aldosteron und ADH steuern in diesem Nephronabschnitt den Transport von Salz und Wasser. Diuretika sind Medikamente, welche die NaCl- und Wasserresorption im Nephron hemmen und dadurch Diurese auslösen. Herz und Kreislauf werden somit entlastet und Ödeme ausgeschwemmt. Für die Substanzen im Einzelnen gilt:

- **Kalium** wird je nach Bedarf im distalen Nephron sezerniert. Die Sekretionsrate korreliert direkt mit der Natriumresorption und der Flussrate.
- **Chlorid** wird im dicken Teil der Henle-Schleife durch das Na^+-K^+-$2Cl^-$-Kotransportsystem resorbiert.
- **Bicarbonat** wird fast vollständig im proximalen Tubulus resorbiert. Systemische Alkalose veranlasst Zwischenzellen des Sammelrohrs zur HCO_3^--Sekretion.
- Die Menge an auszuscheidendem **Calcium** und **Magnesium** bestimmt die dicke aufsteigende Henle-Schleife unter hormoneller Kontrolle von Parathyrin und Calcitonin.
- Anorganisches **Phosphat** wird zusammen mit Natrium über ein Carriersystem im proximalen Tubulus resorbiert (sekundär aktiver Transport). Parathyrin und Calcitonin hemmen diesen Prozess.
- NH_3 **(Ammoniak)** wird in proximalen Tubuluszellen aus Glutamin gebildet und nach Diffusion in das Tubuluslumen als NH_4^+ **(Ammonium)** im Harn ausgeschieden.
- **Protonen** (H^+) werden im proximalen Tubulus über den Na^+-H^+-Antiport sezerniert und dienen der HCO_3^--Resorption. Im distalen Nephron werden Protonen von Zwischenzellen sezerniert und nach Pufferung im Harn ausgeschieden. Systemische Azidose steigert die Protonensekretion.
- **Glucose** wird im proximalen Tubulus ähnlich wie Phosphat, sekundär aktiv, zusammen mit Na^+ resorbiert. Die Resorption ist vollständig, sodass der Endharn normalerweise glucosefrei ist. Bei Diabetes mellitus wird das Transportmaximum des proximalen Tubulus für Glucose überschritten und Zucker im Harn ausgeschieden.
- **Aminosäuren** werden über spezifische Transportsysteme im proximalen Tubulus vollständig resorbiert, sodass nur bei defektem Transport Aminoazidurien auftreten.
- **Harnstoff** wird in großen Mengen von der Niere ausgeschieden. Er ist nicht toxisch und trägt wesentlich zur Konzentrierung des Endharns bei.

- **Organische Säuren** und **Basen** endogenen (z. B. Harnsäure) oder exogenen (z. B. Probenecid) Ursprungs werden im Wesentlichen im proximalen Tubulus sezerniert und im Endharn konzentriert. Pathologisch erhöhte Konzentrationen führen zur Urolithiasis.

Endokrine Nierenfunktion

Die Niere ist auch eine endokrine Drüse, die Hormone synthetisiert und freisetzt. Das in Zellen der Macula densa produzierte **Renin** wird bei renaler Minderdurchblutung als primäres Hormon des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems wirksam. Das in der Nierenrinde produzierte **Erythropoietin** wird bei Hypoxämie freigesetzt und stimuliert die Blutbildung im Knochenmark. Das eigentlich wirksame D_3-Hormon 1,25-$(OH)_2$-D_3 entsteht in der Niere und fördert im Dünndarm die Ca^{2+}-Resorption.

Steuerung der Niere

Die Regulation der renalen Elektrolyt- und Wasserausscheidung steht unter der Kontrolle verschiedener Hormone. **Aldosteron** aus der Nebennierenrinde erhöht die Na^+-Resorption im Sammelrohr bei gleichzeitiger Erhöhung der K^+- und H^+-Sekretion. **ADH** aus dem Hypothalamus erhöht die Wasserpermeabilität des Sammelrohrepithels und fördert dadurch Wasserretention und Harnkonzentrierung (Antidiurese). **Atriales natriuretisches Peptid** aus dem Herzen erhöht Nierendurchblutung und GFR. **Parathyrin** und **Calcitonin** aus Nebenschilddrüse bzw. Schilddrüsengewebe greifen in die Phosphat- und Calciumtransportprozesse der Niere ein.

Urämie

Nierenversagen führt zur Urämie. Die GFR geht dabei schnell (akutes Nierenversagen) oder langsam (chronische Niereninsuffizienz) verloren. Der Elektrolythaushalt entgleist, und toxische Metaboliten akkumulieren. Blutwäsche (Dialyse) oder Nierentransplantation sind therapeutische Strategien bei Verlust der Nierenfunktion.

Fragen

1 Wie funktioniert die Autoregulation der Nierendurchblutung?
Denken Sie bei der Beantwortung an:
- tubuloglomeruläre Rückkoppelung,
- Bayliss-Effekt,
- Mechanismus der Reninfreisetzung.

2 Wie kommt es zur Produktion von Glomerulusfiltrat, wie lässt sich die GFR beim Menschen bestimmen?
Denken Sie bei der Beantwortung an:
- effektiven Filtrationsdruck,
- Eigenschaften des glomerulären Filters,
- Filtrationsäquilibrium,
- Clearance-Begriff,
- Testsubstanzen wie Inulin und endogenes Creatinin.

3 Wie funktioniert der Mechanismus der Harnkonzentrierung?
Denken Sie bei der Beantwortung an:
- Topographie der Henle-Schleife und Vasa-recta-Gefäße,
- NaCl-Transport in der dicken aufsteigenden Henle-Schleife,
- Permeabilitäten von Wasser, NaCl und Harnstoff im Nierenmark,
- osmotische Gradienten,
- ADH-Wirkung,
- Einfluss von Markdurchblutung und tubulärer Harnstromstärke.

4 Welche tubulären Transportmechanismen gibt es?
Denken Sie bei der Beantwortung an:
- proximale Resorption von Na^+, Cl^-, HCO_3^- und H_2O,
- Resorption von NaCl im distalen Nephron,
- renalen Transport von K^+,
- renalen Transport von Ca^{2+}/HPO_4^{2-},
- renalen Transport von Protonen,
- renalen Transport von Harnstoff,
- renalen Transport von Glucose,
- Diuretika-Wirkmechanismen.

5 Bei der Produktion welcher Hormone ist die Niere beteiligt?
Denken Sie bei der Beantwortung an:
- Erythropoietin,
- Angiotensin II,
- D_3-Hormon,
- Prostaglandine,
- Kinine,
- Adenosin.

157 IMPP-Fragen

This page intentionally left blank

KAPITEL

11 Säure-Basen-Haushalt

P. Dietl, P. Deetjen, überarbeitet von O. H. Wittekindt

11.1 pH-Wert und Puffer 519
11.2 Bicarbonat-Kohlensäure-System 520
11.3 Störungen des Säure-Basen-Haushalts 522
11.3.1 Definition der Störungen 522
11.3.2 Kompensationen der Störungen 523
11.3.3 Analyse des Säure-Basen-Status 527
11.4 Ausblick 529

Kasuistik

Bei einer Feier fällt Ulrike ein etwa 50-jähriger Mann am Nebentisch auf. Er war jetzt schon mehrere Male an die Theke gekommen und hatte jedes Mal um Wasser gebeten. Außerdem schien er sehr unruhig zu sein. Jetzt steuert er ein weiteres Mal auf Ulrike und ihre Freundin Gabi zu. „Hättet ihr vielleicht mal ein Glas Wasser für mich?", fragt er. „Schon wieder?", fragt Ulrike. „Wieso schon wieder?", antwortet der Mann, „ich frage doch zum ersten Mal." Daraus entwickelt sich ein kurzes Gespräch. „Du hast Recht", sagt Gabi, als die Unterhaltung zu Ende ist und der Mann wieder in seine Ecke zurückgeht, „mit dem stimmt was nicht. Er hält sich für 30, wartet auf eine Vorlesung, die gleich beginnen muss, atmet wie nach einem 100-m-Lauf und kriegt offensichtlich nicht mehr auf die Reihe, was er alles so trinkt, obwohl er kein bisschen betrunken ist. Dabei sieht er eigentlich so aus, als ob er seit Tagen nichts mehr getrunken hat." „Richtig", sagt Ulrike, „und ist dir aufgefallen, wie er gerochen hat – wie nach faulen Äpfeln. Also, was machen wir jetzt?" In diesem Moment fällt der Mann um und bleibt regungslos auf dem Boden liegen.

Im Krankenhaus ergeben sich wenig später in der arteriellen Blutprobe folgende Werte: pH = 7,2; P_{CO_2} = 20 mmHg; $[HCO_3^-]$ = 8 mmol/l; Pufferbase = 33 mmol/l; Base Excess = –19 mmol/l. Nach der vollständigen Diagnostik wird der Patient wegen seiner teilweise respiratorisch kompensierten metabolischen Azidose bei unzureichend eingestelltem Diabetes mellitus stationär aufgenommen.

Zur Orientierung

Wasserstoffionen in Zellen und extrazellulärer Flüssigkeit müssen zur Aufrechterhaltung der Lebensprozesse in einem ganz engen Konzentrationsbereich kontrolliert und konstant gehalten werden. Dafür sorgen Puffer und die Regulationsorgane Niere, Leber und Lunge.

11.1 pH-Wert und Puffer

Zur Orientierung

Zahlreiche vitale Prozesse wie Enzymaktivitäten oder Ionenleitfähigkeiten von Membranen sind von der Wasserstoffionenkonzentration abhängig. Diese muss daher präzise kontrolliert und reguliert werden.

Schwankungsbreite Der pH-Wert ist als der negativ-dekadische Logarithmus der H^+-Konzentration definiert. In der extrazellulären Flüssigkeit liegt der pH-Wert bei 7,4 und schwankt normalerweise nur in dem engen Bereich zwischen 7,35 und 7,45. Die Wasserstoffionenkonzentration wird also mit einer Schwankungsbreite von nur wenigen nmol/l sehr präzise reguliert.

MERKE

Die Grenzen, die für die Lebensprozesse gerade noch tolerabel sind, liegen mit pH 7,0 und pH 7,8 nur rund 50 nmol/l vom Normalwert entfernt.

Puffer Für die notwendige Konstanz der H^+-Konzentration sorgen chemische und physiologische Puffermechanismen sowie die Niere, die Lunge und die Leber als Regulationsorgane. Die Puffer sind etwa zu gleichen Teilen im Intrazellulärraum (IZR) und im Extrazellulärraum (EZR) verteilt. Während im IZR Proteine und organische Phosphate als Puffer wirken, ist

es in Blut und EZR neben Hämoglobin und Plasmaproteinen vornehmlich das Bicarbonat (➤ Abb. 11.8).

MERKE

Ein Puffer ist ein chemisches System, das einen konstanten pH-Wert anstrebt, wenn kleinere Mengen Säure oder Base zugefügt werden.

11.2 Bicarbonat-Kohlensäure-System

Zur Orientierung

Mit dem Bicarbonat-Kohlensäure-System besitzt der Organismus ein regulierbares Puffersystem. Die Bicarbonatkonzentration wird über die Niere kontrolliert, der Gehalt an CO_2, dem Anhydrat der Kohlensäure, wird über die Lunge eingestellt. Aus der gesetzmäßigen Beziehung zwischen pH-Wert, Bicarbonatkonzentration und CO_2-Partialdruck, wie sie in der Henderson-Hasselbalch-Gleichung beschrieben wird, ist der jeweilige Status des Säure-Basen-Haushalts feststellbar.

Henderson-Hasselbalch-Gleichung

Bicarbonat wird in den Erythrozyten gebildet. Die Bildungsreaktion

$$(1)\ CO_2 + H_2O \leftrightarrow H_2CO_3 \leftrightarrow HCO_3^- + H^+$$

kann im Gleichgewichtszustand nach dem Massenwirkungsgesetz behandelt werden.

158 Text: Massenwirkungsgesetz

H_2CO_3 als Zwischenprodukt ist dabei quantitativ vernachlässigbar:

$$(2)\ \frac{[H^+] \times [HCO_3^-]}{[CO_2] \times [H_2O]} = \frac{k_{hin}}{k_{rück}} = K$$

Da der menschliche Organismus zu 60% aus Wasser besteht und sich durch das Ablaufen obiger Reaktion der Wasserbestand nicht messbar verändert, kann der Wasserumsatz in Gleichung (2) unberücksichtigt bleiben. So vereinfacht lässt sich folgende Beziehung aufstellen:

$$(3)\ \frac{[H^+] \times [HCO_3^-]}{CO_2} = K$$

Logarithmiert und entsprechend umgestellt, ergibt sich daraus die Henderson-Hasselbalch-Gleichung:

$$(4)\ pH = pK + \log \frac{[HCO_3^-]}{[CO_2]}$$

pK-Wert pK ist der entsprechend dem pH-Wert symbolisierte negativ-dekadische Logarithmus der Massenwirkungskonstante K. Der pK-Wert gibt an, bei welchem pH-Wert die Konzentrationen beider Parameter unter dem Logarithmus gleich sind ($\log n/n = \log 1 = 0$). Wird die Gleichung (4) graphisch dargestellt (➤ Abb. 11.1), ergibt sich eine Kurve, die um den pK-Wert (6,1) am steilsten ist. Hier liegt die größte Pufferkapazität vor, und die Aufnahme oder Abgabe von H^+-Ionen führt hier zu den relativ geringsten pH-Änderungen. Außerhalb einer pH-Einheit von pK entfernt ist keine nennenswerte Pufferwirkung mehr vorhanden. Das Bicarbonat-Kohlensäure-System hat einen pK-Wert von 6,1 und ist in einem geschlossenen System als chemischer Puffer im Bereich von pH 7,4 praktisch wirkungslos.

Auswirkung für das Konzentrationsverhältnis HCO_3^- und CO_2 Mit seinen getrennt regulierbaren Komponenten (HCO_3^- über die Niere, CO_2 über die Lunge) stellt der Bicarbonat-Kohlensäure-Puffer ein sog. offenes System mit hervorragenden physiologischen Puffereigenschaften dar. Laut Henderson-Hasselbalch-Gleichung kommt es für die Einstellung eines pH-Werts nämlich nicht auf die absoluten Konzentrationen der Pufferbestandteile an, sondern auf deren Konzentrationsverhältnis: Da der pK-Wert von 6,1 vorgegeben ist, kann ein pH-Wert von 7,4 nur erreicht werden, wenn nach der Gleichung (4) der Logarithmus des Konzentrationsquotienten 1,3 ergibt. Daraus ergibt sich, dass das Konzentrationsverhältnis unter dem Logarithmus 20 : 1 betragen muss (der Logarithmus von 20 ist 1,3).

Die Konzentration von physikalisch gelöstem CO_2 ist nach dem Henry-Gesetz (➤ Kap. 9.1) dem P_{CO_2} proportional:

$$(5)\ [CO_2] = \alpha_{CO_2} \times P_{CO_2}$$

α bezeichnet hier den **Löslichkeitskoeffizienten.** Dies ist eine Materialkonstante, die angibt, wie viel des betreffenden Gases pro mmHg Partialdruck in einem bestimmten Lösungsmittel gelöst wird.

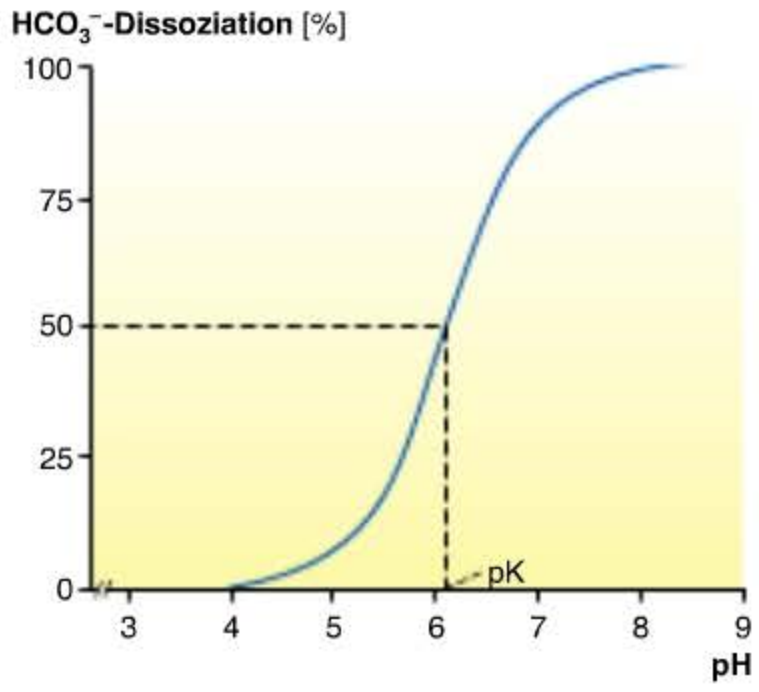


Abb. 11.1 Dissoziationskurve (Pufferkurve) von Bicarbonat. Der pH-Wert, bei dem gleiche Konzentrationen von HCO_3^- und undissoziiertem H_2CO_3 bzw. CO_2 vorliegen, ist durch den pK-Wert angegeben.

Da der CO_2-Partialdruck infolge der guten Diffusibilität des CO_2 im arteriellen Blut und im Alveolarraum fast gleich ist, lässt sich die Henderson-Hasselbalch-Gleichung auch folgendermaßen schreiben:

$$(6)\ pH = pK + \log \frac{[HCO_3^-]}{\alpha_{CO_2} \times P_{ACO_2}}$$

Die Bicarbonatkonzentration im Plasma $[HCO_3^-]_{Pl}$ wird durch Niere und Leber reguliert und liegt im Normalzustand bei 24 mmol/l. Der P_{ACO_2} ist eine Funktion der alveolären Ventilation (➤ Kap. 9.1) und wird normalerweise auf 40 mmHg eingestellt. Bei einem α_{CO_2} im Plasma von 0,03 mmol × l^{-1} × $mmHg^{-1}$ ergibt sich somit:

$$(7)\ pH = 6{,}1 + \log \frac{24\ mmol \times l^{-1}}{0{,}03\ mmol \times l^{-1} \times mmHg^{-1} \times 40\ mmHg}$$

$$= 6{,}1 + \log \frac{24}{1{,}2} = 6{,}1 + 1{,}3 = 7{,}4$$

Säure-Basen-Haushalt einer Sodaflasche im Vergleich

Die Henderson-Hasselbalch-Gleichung gilt – wenn auch mit unterschiedlicher Kinetik aufgrund des Fehlens von Carboanhydratase – für eine Sodaflasche ebenso wie für unseren Körper. Ein Vergleich mit Sodawasser soll dazu beitragen, die Konsequenz sowohl der Bicarbonatretention im Körper als auch der Nicht-Bicarbonat-Puffer (NBP) besser zu verstehen.

Bicarbonatretention im Körper

Bicarbonat und CO_2 im Wasser Im Sodawasser (reines Wasser mit CO_2 angereichert) ist die Bicarbonatkonzentration immer identisch mit der Protonenkonzentration, da aus jedem Molekül CO_2 ein Molekül Bicarbonat und ein Proton entstehen. Es gilt also: $[HCO_3^-] = 10^{-pH}$, und die Henderson-Hasselbalch-Gleichung kann folgendermaßen reduziert werden:

$$(8)\ pH = \frac{pK - \log [CO_2]}{2}$$

Um eine „physiologische" HCO_3^--Konzentration von 24 mmol/l (und somit dieselbe H^+-Konzentration, pH = 1,62) zu erreichen, müsste das CO_2 mit einem etwa 32000-fachen Atmosphärendruck ins Wasser eingeleitet werden. Umgekehrt würde eine Sodaflasche mit einem „physiologischen" CO_2-Druck von 40 mmHg eine HCO_3^--Konzentration von gerade 30 µmol/l erzeugen, die entsprechende H^+-Konzentration ergäbe einen pH von 4,51.

Bicarbonat und CO_2 im Blut Die physiologische Bicarbonatkonzentration im Blut ist also um das ca. 800-Fache höher, als es der reinen Dissoziation vom vorhandenen CO_2 entspricht.

Für diese enorme **Bicarbonatakkumulation** im Körper ist hauptsächlich die Niere verantwortlich (➤ Kap. 11.3), indem Protonen, die aus der Dissoziation von CO_2 entstehen, aktiv in den Harn sezerniert werden, während die Bicarbonationen ins Blut abgegeben werden.

Bedeutung der Nicht-Bicarbonat-Puffer (NBP)

Bicarbonat und CO_2 im Wasser Bei einem „physiologischen" CO_2-Druck in Wasser entsteht nur wenig HCO_3^- (s. o.). Diese geringe Abhängigkeit der HCO_3^--Konzentration vom CO_2-Druck ändert sich auch dann nicht, wenn man dem Wasser physiologische Mengen von HCO_3^- in Form des Na^+-Salzes ($NaHCO_3$) beimengt. Erhöht man beispielsweise den CO_2-Druck in Anwesenheit von 24 mmol/l $NaHCO_3$ von 40 auf 100 mmHg, sinkt der pH von 7,4 auf 7,0. Dies entspricht der Bildung von 60 nmol/l H^+ aus CO_2. Da bei dieser Reaktion ebenso viel HCO_3^- entstehen muss, nimmt die HCO_3^--Konzentration von 24 mmol/l auf 24,00006 mmol/l zu, eine vernachlässigbare Größe.

MERKE

Die Bicarbonatkonzentration in reinem Wasser ist im physiologischen Konzentrationsbereich von CO_2 und HCO_3^- de facto nicht vom CO_2 abhängig.

Bicarbonat und CO_2 im Blut Im Plasma ist die Bicarbonatkonzentration stark vom CO_2-Druck abhängig (➤ Abb. 11.2). Diese Abhängigkeit ist auf die NBP zurückzuführen (➤ Kap. 11.3).

Weil die NBP Protonen binden, wird bei Erhöhung des CO_2-Drucks so lange HCO_3^- produziert, d. h., die Reaktion in Gleichung (1) läuft nach rechts, bis ein neues Gleichgewicht erreicht ist (➤ Abb. 11.3). Wie stark sich pH-Wert und Bicarbonatkonzentration verändern, hängt von der Konzentration und Pufferkapazität der NBP ab (die in ➤ Abb. 11.3 dargestellten Veränderungen stellen physiologische Größenordnungen dar).

MERKE

Im Plasma ist die Bicarbonatkonzentration stark vom CO_2-Druck abhängig (➤ Abb. 11.2).

Aktuelle und Standardbicarbonatkonzentration Die aktuelle Bicarbonatkonzentration ist also sowohl abhängig vom HCO_3^--Metabolismus (z. B. renale Säureelimination, ➤ Kap. 11.3) als auch vom CO_2-Partialdruck (Atmung) und von der CO_2-Bindung an Hämoglobin (Haldane-Effekt, ➤ Kap. 9.5.2). Um den Einfluss der Atmung zu standardisieren, wurde der Begriff „Standardbicarbonat" eingeführt.

Die Standardbicarbonatkonzentration ist jene Bicarbonatkonzentration, die sich bei einem normalen CO_2-Druck von 40 mmHg einstellt (➤ Abb. 11.2). Sie ist also unabhängig von der Atmung und reflektiert ausschließlich den Bicarbonatmetabolismus. Zu den Standardbedingungen zählen außerdem die

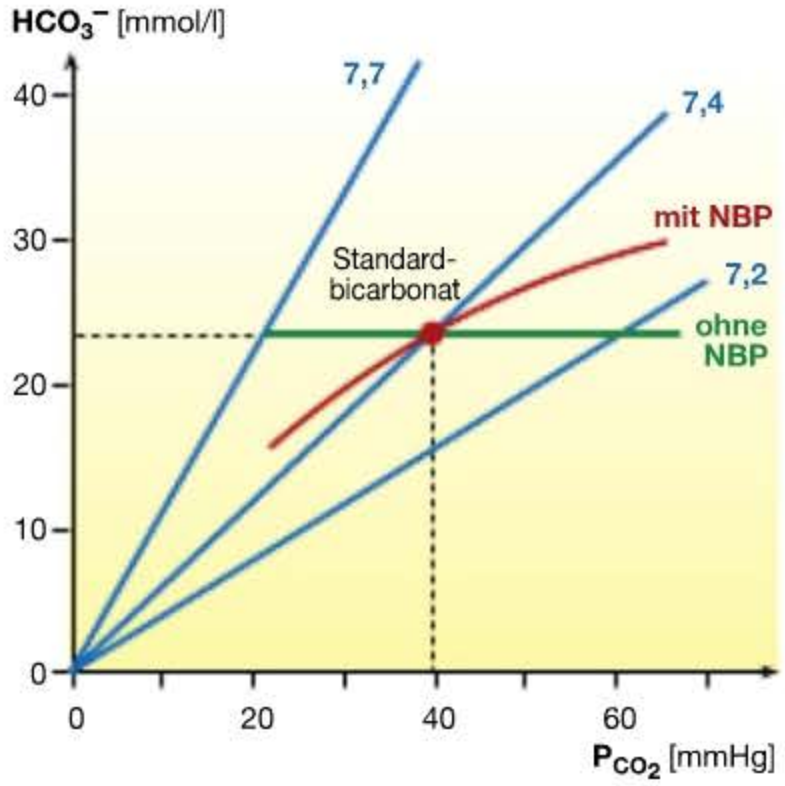


Abb. 11.2 Bicarbonatkonzentration im Plasma in Abhängigkeit vom CO_2-Druck. Der Kurvenverlauf (rot) entspricht der CO_2-Bindungskurve in ➤ Abb. 9.28). Standardbicarbonat ist jene Bicarbonatkonzentration, die sich bei einem normalen CO_2-Partialdruck von 40 mmHg, 37 °C und bei vollständiger Sättigung des Hb mit Sauerstoff einstellt. Die grüne Gerade entspricht der hypothetischen Plasma-HCO_3^--Konzentration bei vollständigem Fehlen der NBP = Nicht-Bicarbonat-Puffer; blaue Geraden entsprechen den Isohydren für 3 verschiedene pH-Werte.

Temperatur von 37 °C und die vollständige Sättigung des Hb mit O_2 (zur Eliminierung des Haldane-Effekts, ➤ Kap. 9.5.2).

MERKE

Standardbicarbonat ist die Bicarbonatkonzentration unter Standardbedingungen: CO_2-Druck von 40 mmHg, Temperatur von 37 °C, vollständige Sättigung des Hb mit O_2.

159 Text: Bestimmung des Standardbicarbonats

11.3 Störungen des Säure-Basen-Haushalts

Zur Orientierung

Störungen des Säure-Basen-Gleichgewichts im Körper können durch Funktionsstörungen der Regulationsorgane Niere, Lunge und Leber wie auch durch Verluste oder Überproduktion von sauren Valenzen bzw. Bicarbonat entstehen. Abweichungen des pH-Werts von 7,4 in den sauren Bereich werden als Azidosen, Abweichungen in den alkalischen Bereich als Alkalosen bezeichnet. Abweichungen können primär über den P_{CO_2} durch Änderungen der Ventilation eintreten und werden dann als respiratorische Störungen bezeichnet. Ist primär die Bicarbonatkonzentration verändert, handelt es sich um nichtrespiratorische Störungen. Diese können durch Störungen in der Säureelimination oder durch Stoffwechselstörungen verursacht sein. In beiden Fällen spricht man im klinischen Jargon etwas ungenau von metabolischen Störungen.

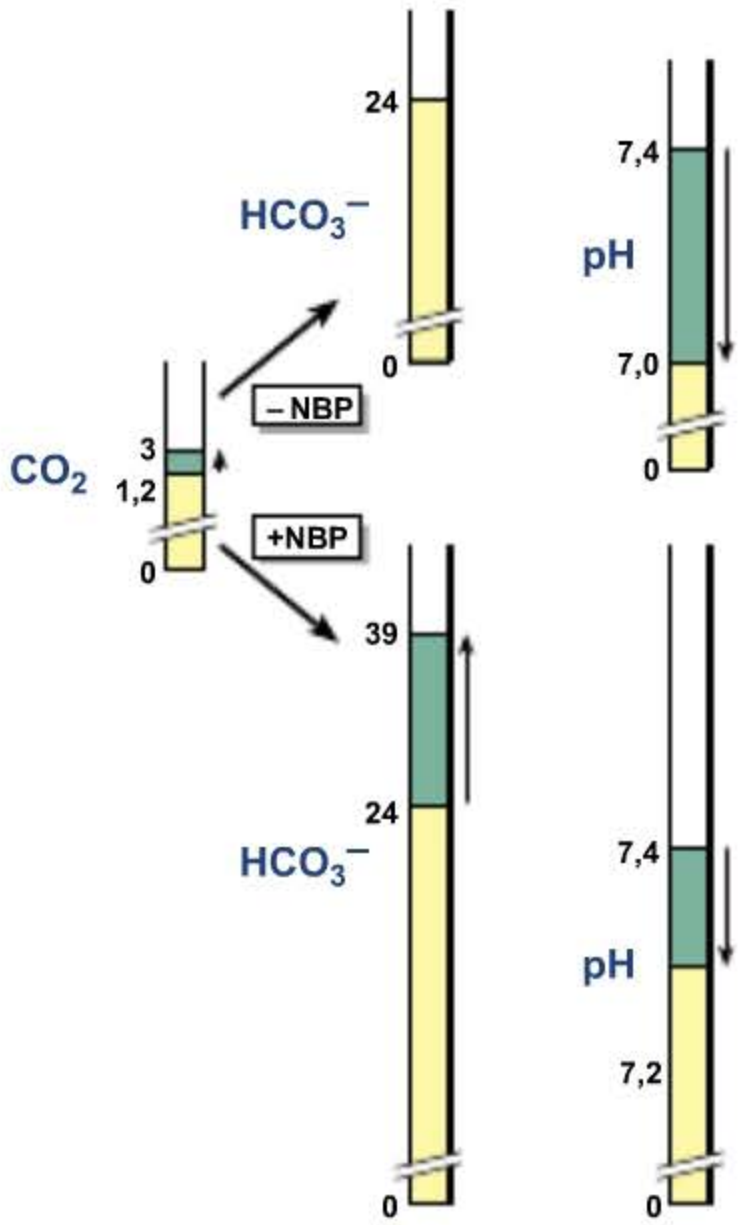


Abb. 11.3 Auswirkung der Nicht-Bicarbonat-Puffer (NBP). Wird der CO_2-Druck von 40 mmHg (1,2 mmol/l) auf 100 mmHg (3 mmol/l) erhöht, würde sich die Bicarbonatkonzentration ohne NBP nicht signifikant ändern, und der pH-Wert würde von 7,4 auf 7,0 fallen. Sind dagegen NBP vorhanden, steigt die Bicarbonatkonzentration auf 39 mmol/l, und der pH-Wert sinkt nur auf 7,2. Die angenommene Konzentration und Pufferkapazität der NBP entsprechen physiologischen Größenordnungen. Konzentrationsangaben in mmol/l bzw. pH-Einheiten.

11.3.1 Definition der Störungen

Einteilung und Ursachen

Steigt die Wasserstoffionenkonzentration über den physiologischen Normalwert, d. h., sinkt der pH-Wert, spricht man von einer Azidose (Abweichung in den sauren Bereich), im umgekehrten Fall (sinkende Wasserstoffionenkonzentration, steigender pH-Wert) von einer Alkalose. Je nach Ursache dieser Abweichungen handelt es sich um respiratorische Störungen, wenn primär die Atmung betroffen ist, bzw. um nichtrespiratorische Störungen, wenn primär die Säureelimination oder der Stoffwechsel gestört ist. Damit sind die folgenden Kombinationen möglich (➤ Tab. 11.1):

Respiratorische Azidose Zu einer respiratorischen Azidose kommt es, wenn die alveoläre Ventilation nicht ausreicht, um einen ausreichenden Gasaustausch sicherzustellen und das anfallende CO_2 abzuatmen. Der arterielle P_{CO_2} ist dann erhöht. Dieser Zustand wird auch als Hyperkapnie bezeichnet. Als Ur-

Tab. 11.1 Charakteristika der typischen Störungen des Säure-Basen-Haushalts. Die Pfeile geben die Erhöhung bzw. Erniedrigung an, die über die Normalwerte hinausreichen (weitere Veränderungen bei Störungen des Säure-Basen-Haushalts in ➤ Tab. 11.2).

Störung	Respiratorische Azidose	Respiratorische Alkalose	Metabolische Azidose	Metabolische Alkalose
P_{CO2}	↑ (Hyperkapnie)	↓ (Hypokapnie)	↔	↔
Pufferbasen	↔	↔	↓	↑
pH-Wert	↓	↑	↓	↑
Ursachen (Beispiele)	• Störungen des zentralen Atemantriebs • Störungen der Atemmuskulatur und der Thoraxbeweglichkeit • Störungen der zuführenden Nerven • schwere Formen von Asthma bronchiale • Störungen des Gasaustausches	• Höhenhyperventilation infolge O_2-Mangels • psychogene Ursachen	• vermehrte Bildung von Ketosäuren bei Diabetes mellitus • vermehrte Lactatbildung bei Gewebehypoxie • Niereninsuffizienz mit unzureichender H^+-Elimination • Diarrhö mit Verlust alkalischen Darmsafts	• länger andauerndes Erbrechen • iatrogen durch überhöhte HCO_3^--Infusion • Hyperaldosteronismus

sache kommen Störungen des zentralen Atemantriebs, der Atemmuskulatur, der Thoraxbeweglichkeit oder der zuführenden Nerven infrage, jedoch auch schwere Formen von Asthma bronchiale und Störungen des Gasaustausches.

Respiratorische Alkalose Umgekehrt tritt eine respiratorische Alkalose dann auf, wenn CO_2 durch eine Hyperventilation vermehrt abgeatmet wird und der P_{CO_2} im Blut dadurch vermindert ist (Hypokapnie). Ein solcher Zustand stellt sich z. B. bei der Höhenhyperventilation infolge O_2-Mangels ein, kann aber auch psychogene Ursachen haben.

Nichtrespiratorische Azidose Eine relativ häufige Störung ist die nichtrespiratorische Azidose, die bei primär ungestörter Atmungsfunktion und normalem P_{CO_2} durch eine Abnahme der Pufferkonzentration charakterisiert ist. Sie kann viele Ursachen haben, z. B. eine Niereninsuffizienz mit unzureichender H^+-Elimination, eine Diarrhö mit Verlust alkalischen Darmsafts, das vermehrte Auftreten von Ketosäuren bei Diabetes mellitus oder die verstärkte Milchsäurebildung bei schwerer körperlicher Arbeit. Da also oft metabolische Störungen zugrunde liegen, spricht man auch von metabolischer Azidose.

Nichtrespiratorische Alkalose Seltener kommt es zu einer nichtrespiratorischen Alkalose, etwa bei länger andauerndem Erbrechen. Obwohl die Salzsäure des Magens mit einem pH von etwa 1,0 eine starke Säure ist, beeinflusst ihre Produktion normalerweise das Säure-Basen-Gleichgewicht des Organismus nicht. Im Pankreas- und Darmsekret sind nämlich ungefähr äquimolare Mengen an Bicarbonat enthalten, welche im Dünndarm die Magensäure in etwa neutralisieren. Andererseits werden die bei der Magensaftproduktion entstehenden HCO_3^--Ionen in das Blut abgegeben und dort in der Bilanz von den H^+-Ionen ausgeglichen, die in Pankreas und Darm entstehen. Kommt es nun aber bei stärkerem Erbrechen zum Verlust von Magensalzsäure, dann wird durch deren Nachproduktion ein Überschuss von HCO_3^- erzeugt.

Kennzeichen primärer Säure-Basen-Störungen

Liegt eine nichtrespiratorische Störung des Säure-Basen-Haushalts vor, dann ist das Standardbicarbonat verändert. Bei metabolischer Alkalose ist es erhöht, bei metabolischer Azidose ist es vermindert.

Kommt es zu einer respiratorischen Störung, dann bleibt zunächst das Standardbicarbonat unverändert, aber die aktuelle Bicarbonatkonzentration im Plasma ändert sich (➤ Kap. 11.2). Bei Hyperventilation mit vermehrtem Abatmen von CO_2 und entsprechender Verminderung des arteriellen P_{CO_2} nimmt der pH zu, die Bicarbonatkonzentration ab. Kommt es umgekehrt bei Hypoventilation zu einem Anstieg des arteriellen P_{CO_2}, dann nimmt der pH ab, die Bicarbonatkonzentration zu.

11.3.2 Kompensationen der Störungen

Alle Kompensationsmechanismen des Organismus müssen darauf ausgerichtet sein, möglichst wieder den optimalen pH-Wert von 7,4 einzustellen (➤ Abb. 11.4). Nach der Henderson-Hasselbalch-Gleichung entspricht jeder pH-Wert einem bestimmten Quotienten von $[HCO_3^-]$ zu $[CO_2]$. Diese Quotienten sind als sog. Isohydren für unterschiedliche pH-Werte in ➤ Abb. 11.2 dargestellt (bei pH 7,4 ist der Quotient 20 : 1, bei pH 7,1 10 : 1 oder bei pH 7,7 40 : 1).

MERKE

Ziel des Kompensationsmechanismus ist es, einen $[HCO_3^-]/[CO_2]$-Quotienten herzustellen, der auf der pH-7,4-Isohydre liegt.

Dabei bestehen folgende Möglichkeiten der Regulation:

- Die Niere kann verstärkt H^+-Ionen oder Bicarbonat ausscheiden oder aber zusammen mit der Leber Bicarbonat erzeugen;
- die Lunge kann vermehrt CO_2 abatmen.

Säureausscheidung durch die Niere

Die Niere hat 3 Möglichkeiten, saure Valenzen zu eliminieren:

- die Ausscheidung von freier Säure,
- die Ausscheidung von titrierbarer Säure,

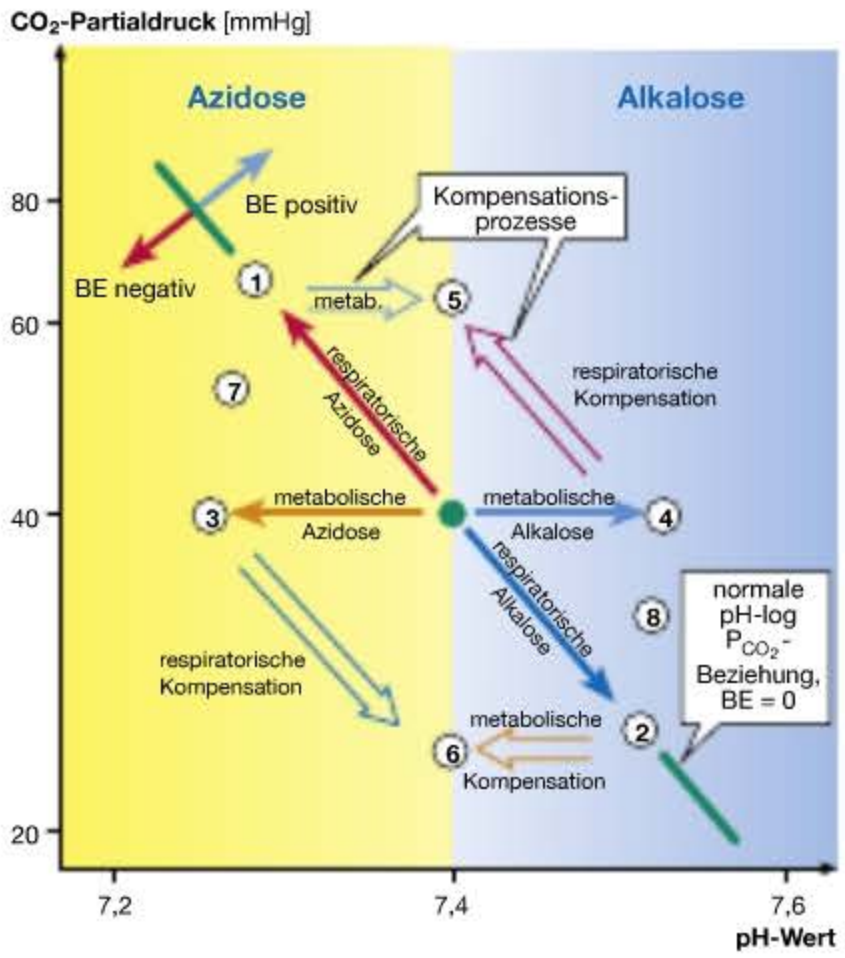


Abb. 11.4 Störungen des Säure-Basen-Haushalts und ihre Kompensation im pH-Wert-log-P_{CO_2}-Diagramm. 1 = rein respiratorische Azidose, 2 = rein respiratorische Alkalose, 3 = rein metabolische Azidose, 4 = rein metabolische Alkalose, 5 = kompensierte respiratorische Azidose oder kompensierte metabolische Alkalose, 6 = kompensierte respiratorische Alkalose oder kompensierte metabolische Azidose, 7 = Kombination einer respiratorischen und metabolischen Azidose, 8 = Kombination einer respiratorischen und metabolischen Alkalose. Der BE ist positiv bei nichtrespiratorischer Alkalose und negativ bei nichtrespiratorischer Azidose (➤ Kap. 11.3.3).

- die Ausscheidung von Ammoniak (in Zusammenarbeit mit der Leber).

Die Menge renal ausgeschiedener Protonen pro Tag (H^+ [mol/d]) berechnet sich nach:

$$(9)\ H^+\ [\text{mol/d}] = NH_4^+\ [\text{mol/d}] + \text{titrierbare Säure [mol/d]} - HCO_3^-\ [\text{mol/d}]$$

H^+-Sekretion und Bicarbonatresorption

Treibende Kraft H^+-Ionen können in der Niere von praktisch allen Tubuluszellen produziert und sezerniert werden (➤ Kap. 10.5.5). Weitaus dominierend sind aber die Zellen des proximalen Tubulus (➤ Abb. 11.5). Hier werden die H^+-Ionen über einen in der Bürstensaummembran gelegenen Na^+/H^+-Austauscher in die Tubulusflüssigkeit sekundär aktiv sezerniert. Die treibende Kraft dafür wird von der Na^+-K^+-ATPase an der basolateralen Zellseite bereitgestellt, die in einem von Stoffwechselenergie angetriebenen aktiven Prozess K^+-Ionen in die Zelle und Na^+-Ionen aus der Zelle pumpt und so einen Gradienten für den Einstrom von Na^+ aus der Tubulusflüssigkeit in die Zelle schafft. Die gleichzeitig über den Na^+/H^+-Austauscher in die Tubulusflüssigkeit gelangenden H^+-Ionen verbinden sich zum größten Teil mit den HCO_3^--Ionen des

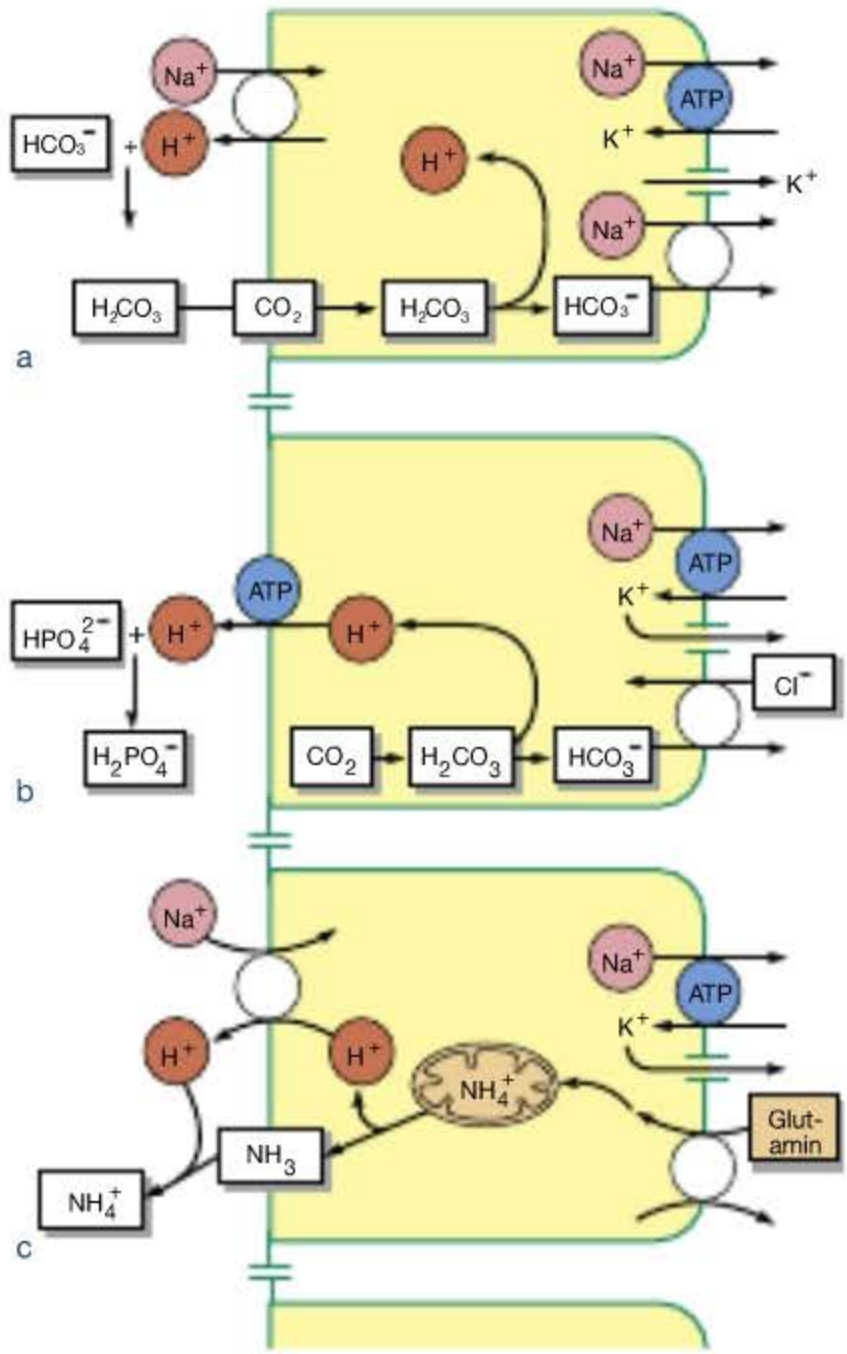


Abb. 11.5 Renale Regulation des Säure-Basen-Haushalts im proximalen Tubulus.
a Bicarbonatresorption.
b Ausscheidung von Protonen mithilfe des Phosphatpuffers (im Endharn erscheint $H_2PO_4^-$ als sog. titrierbare Säure).
c Ausscheidung von Protonen mithilfe des Ammoniakmechanismus.

Glomerulusfiltrats zu Kohlensäure, welche unter Einwirkung der im Bürstensaum reichlich vorhandenen Carboanhydratase in CO_2 und Wasser zerfällt. Das gut membranpermeable CO_2 kann leicht in die Zellen diffundieren. Eine dort ebenfalls vorhandene Carboanhydratase katalysiert in umgekehrter Richtung die Bildung von Kohlensäure aus CO_2 und Wasser. Die Kohlensäure dissoziiert wiederum in H^+- und HCO_3^--Ionen. Die so über den Na^+/H^+-Austauscher sezernierten H^+-Ionen werden daher rezykliert und stehen erneut für den Na^+/H^+-Austausch zur Verfügung. Das HCO_3^- wird, einem elektrochemischen Gradienten folgend, auf der basalen Zellseite zum Blut hin transportiert, wobei in einem Kotransport auch noch Na^+-Ionen mitgenommen werden (➤ Abb. 11.5a). In der Bilanz steht so die luminale H^+-Sekretion ganz im Dienste der Bicarbonatresorption, ohne dass im Normalfall das Säure-Basen-Gleichgewicht beeinflusst wird.

Ionenverfügbarkeit Während die basolaterale Na^+-K^+-Pumpe die treibende Kraft für den luminalen Na^+/H^+-Austau-

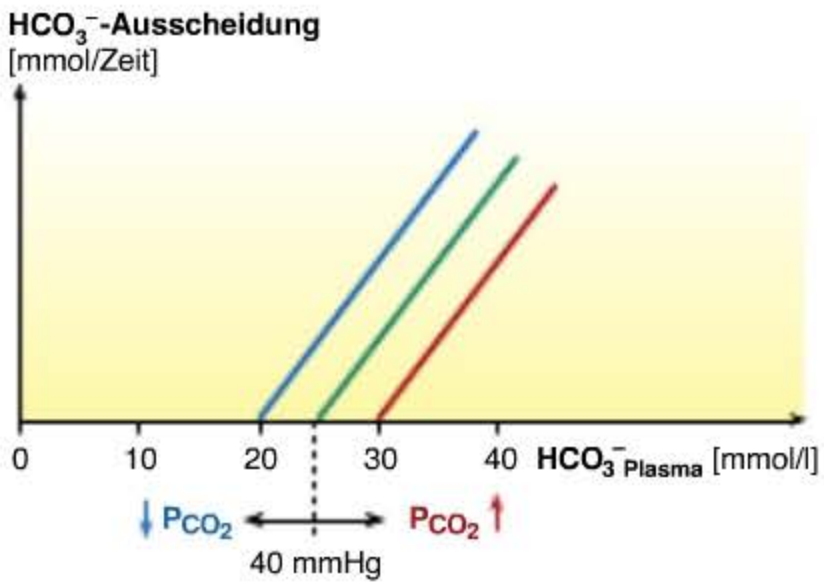


Abb. 11.6 Bicarbonatausscheidung durch die Niere. Bei normalem P_{CO2} von 40 mmHg liegt die Bicarbonatschwelle bei 24 mmol/l. Sie fällt bei erniedrigtem und steigt bei erhöhtem P_{CO2}.

scher aufbaut, hängt dessen Umsatzgeschwindigkeit von der Verfügbarkeit beider Ionen ab. Bei konstantem Glomerulusfiltrat und damit gleichbleibender proximaler Na^+-Resorption sind auch H^+-Sekretion und HCO_3^--Resorption konstant. Am Ende des proximalen Konvoluts sind dann über 90% des filtrierten Bicarbonats resorbiert, und die Konzentration in der Tubulusflüssigkeit ist von 25 auf etwa 5 mmol/l vermindert.

Metabolische Alkalose Liegt nun eine nichtrespiratorische (metabolische) Alkalose vor, dann ist die Bicarbonatkonzentration im Glomerulusfiltrat erhöht. Da der Na^+/H^+-Mechanismus Bicarbonat aber nur bis zu einem Gradienten von rund 20 mmol/l resorbieren kann (sog. Bicarbonatschwelle), bleibt der Überschuss an Bicarbonat unresorbiert in der Tubulusflüssigkeit und wird mit dem Endharn so lange ausgeschieden, bis schließlich wieder die normale Bicarbonatkonzentration im Plasma eingestellt ist.

Respiratorische Alkalose Im Fall einer respiratorischen Alkalose, die nach einer Hyperventilation auftreten kann, ist der alveoläre und damit der arterielle P_{CO_2} und proportional auch der P_{CO_2} in den Tubuluszellen erniedrigt. Die Bicarbonatresorption hängt von der Na^+-Resorption und auch von der Rate der intrazellulär gebildeten H^+-Ionen ab. Die H^+-Ionen-Rate ist wiederum abhängig vom P_{CO_2}. Bei erniedrigtem P_{CO_2} werden weniger H^+-Ionen gebildet und sezerniert, und es kann entsprechend weniger Bicarbonat resorbiert werden. Damit sinkt die Bicarbonatschwelle der Niere (➤ Abb. 11.6), und es kommt trotz „normaler" Bicarbonatkonzentration zur Bicarbonatausscheidung. Stellt sich auf dem jetzt niedrigeren Niveau wieder ein Verhältnis von etwa 20 : 1 zwischen Bicarbonatkonzentration und physikalisch gelöstem CO_2 ein, besteht gemäß der Henderson-Hasselbalch-Gleichung wieder ein pH von 7,4.

Respiratorische Azidose Grundsätzlich anders liegen die Verhältnisse bei der Kompensation von Azidosen. Eine respiratorische Azidose entwickelt sich nach einer CO_2-Retention. Das Standardbicarbonat ist unverändert, die aktuelle Bicarbonatkonzentration ist etwas erhöht. Aufgrund des erhöhten P_{CO_2} ist zwar auch die Nierenschwelle für Bicarbonat erhöht (➤ Abb. 11.6), dies hat aber keinen Effekt auf die Kompensation, da schon bei normalem P_{CO_2} nahezu das gesamte Bicarbonat resorbiert wird. Die respiratorische Azidose lässt sich nur kompensieren, indem saure Valenzen eliminiert werden und gleichzeitig die Bicarbonatkonzentration steigt.

Metabolische Azidosen Gleiches gilt prinzipiell für nichtrespiratorische (metabolische) Azidosen. Bei einer solchen Störung ist bei primär nicht verändertem P_{CO_2} die H^+-Ionen-Konzentration im Blut und im Gewebe erhöht. Es werden die Puffer beansprucht, entsprechend erniedrigt ist die Bicarbonatkonzentration.

Ausscheidung titrierbarer Säure

Der Harn des Menschen kann maximal auf einen pH-Wert von 4,5 gebracht werden. Das entspricht einer H^+-Ionen-Konzentration von 0,03 mmol/l. Bei einem Harnvolumen von 1,5 l pro Tag werden also nur 0,05 mmol an freier Säure pro Tag ausgeschieden. Aber schon im Stoffwechsel eines gesunden, erwachsenen Menschen fällt pro Tag ein Überschuss von 60–100 mmol an sauren Valenzen an, vorwiegend aus dem Proteinstoffwechsel (sog. nichtflüchtige oder fixe Säuren). Da Protonen, die im tubulären Harn mit Bicarbonat reagieren, nicht mit dem Endurin ausgeschieden werden, müssen nicht flüchtige Säureäquivalente mithilfe anderer Puffersysteme aus dem Organismus eliminiert werden. Dies geschieht in Form sog. titrierbarer Säuren. Hierbei werden H^+-Ionen in der Tubulusflüssigkeit mit Nicht-Bicarbonat-Puffern, vornehmlich Phosphat, abgepuffert (➤ Abb. 11.5b). Das Pufferpaar $HPO_4^{2-}/H_2PO_4^-$ hat einen pK von 6,85. Wie sich aus der Henderson-Hasselbalch-Gleichung errechnen lässt, liegen bei einem pH von 7,4 nur 20% des Puffers als $H_2PO_4^-$ vor, bei pH 4,5 aber 99,5%. Auf diese Weise können bis zu etwa 50% der anfallenden nichtflüchtigen Säure eliminiert werden.

Ammoniakausscheidung durch Niere und Leber

Die effektivste Möglichkeit, saure Valenzen zu eliminieren, bietet der Ammoniakmechanismus, da er sich bei Bedarf auf das über 10-Fache steigern lässt. Ammoniak (NH_3) fällt reichlich beim Aminosäureabbau an und ist giftig. In der Leber wird NH_3 unter Verbrauch von äquimolaren Mengen an Bicarbonat in den inerten Harnstoff umgewandelt.

Azidose Bei einem absoluten (metabolische Azidose) bzw. relativen Bicarbonatmangel (respiratorische Azidose) ist die Harnstoffbildung aus Ammoniak eingeschränkt (➤ Abb. 11.7a). Stattdessen koppelt die Leber (in den um die Zentralvenen gelegenen Leberzellen) mithilfe von Glutaminsynthetase mehr Ammoniak an Glutamat und bildet dabei Glutamin. In der Niere wird in den Mitochondrien der proximalen Tubuluszellen aus Glutamin mithilfe von Glutaminase ein Ammonium-Ion (NH_4^+) abgespalten (➤ Abb. 11.5c). Eine ebenfalls in den Tubuluszellen lokalisierte Glutamatdehydrogenase spaltet ein weiteres NH_4^+-Ion ab. Das verbleibende α-Ketoglutarat wird unter Aufnahme von 2 H^+-Ionen zu Glucose umgebaut (Gluco-

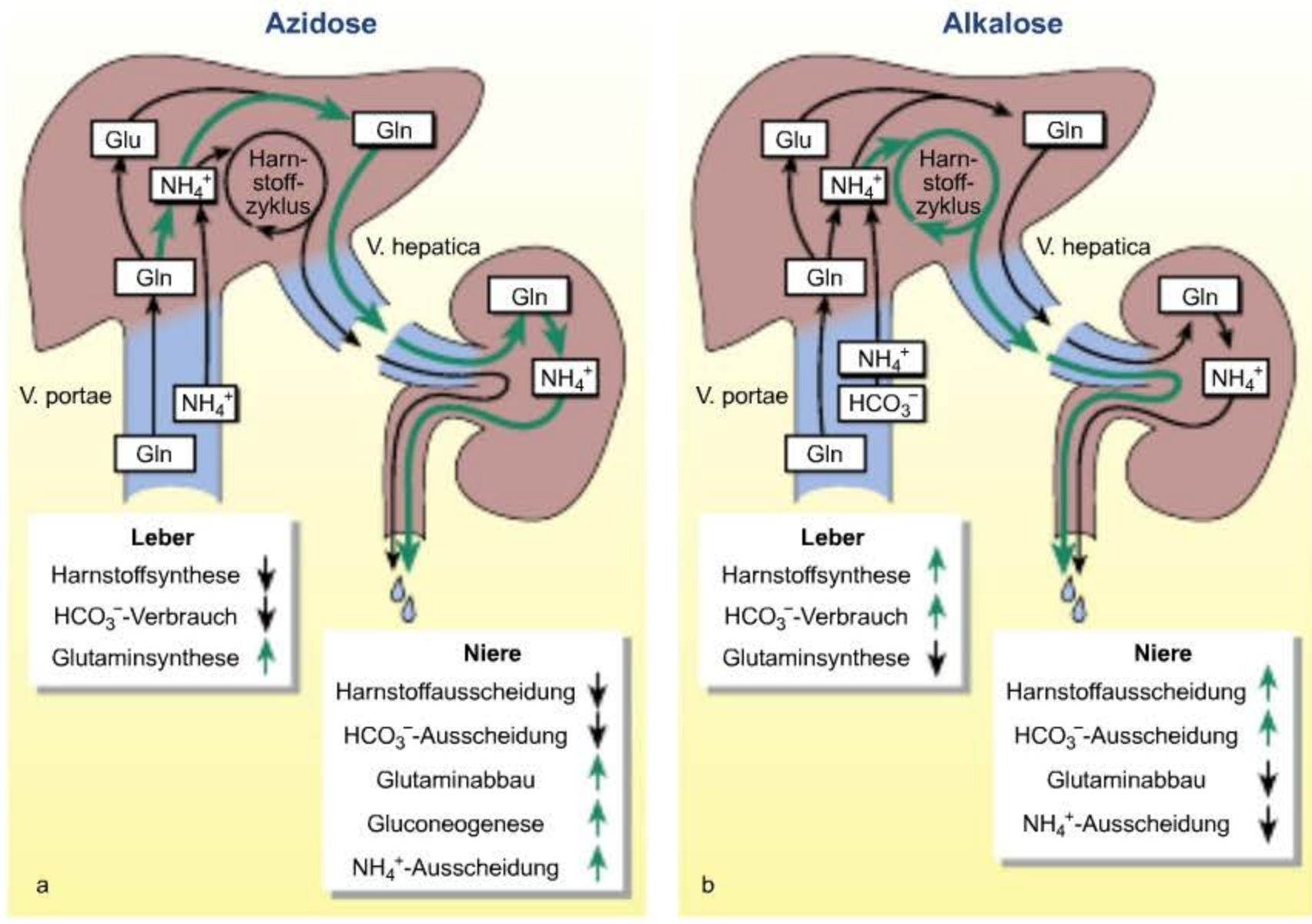


Abb. 11.7 Zusammenspiel von Niere und Leber bei der Regulation von Säure-Basen-Störungen.
a Bei Azidose wird in der Leber vermehrt aus Ammoniak (NH_4^+) und Glutamat (Glu) das Glutamin (Gln) gebildet; gleichzeitig werden die Harnstoffsynthese und der Bicarbonatverbrauch gedrosselt. In der Niere wird aus Gln NH_4^+ abgespalten und ausgeschieden.
b Bei Alkalose wird in der Leber vermehrt Bicarbonat zur Harnstoffsynthese verbraucht, während die Glutaminsynthese gedrosselt ist. In der Niere wird unterstützend so lange Bicarbonat ausgeschieden, bis die erhöhte Bicarbonatkonzentration in Plasma und Ultrafiltrat wieder unter die Nierenschwelle abgesunken ist. Gleichzeitig ist die H^+-Elimination über den Ammoniakmechanismus weitgehend gedrosselt.

neogenese). Diese H^+-Ionen werden in der üblichen Weise aus der durch Carboanhydratase katalysierten Reaktion von CO_2 mit Wasser bereitgestellt, wobei 2 Bicarbonationen entstehen.

Das zellulär gebildete NH_4^+ kann auf 2 Wegen in das Tubuluslumen gelangen. NH_4^+ steht mit Ammoniak im Gleichgewicht:

$$(10)\ NH_4^+ \xleftrightarrow{pK = 9{,}0} NH_3^+ + H^+$$

Daher können H^+-Ionen über den Na^+/H^+-Austauscher in die Tubulusflüssigkeit transportiert werden. Das gut membrangängige NH_3 folgt durch Diffusion (sog. nichtionische Diffusion) und verbindet sich in der sauren Tubulusflüssigkeit sofort wieder mit H^+-Ionen zu NH_4^+. Andererseits kann der Na^+/H^+-Austauscher auch das NH_4^+-Ion als solches transportieren. In der Bilanz werden mit jedem ausgeschiedenen Ammonium-Ion ein H^+-Ion eliminiert und ein Bicarbonation regeneriert. Während diese Prozesse in der Niere stattfinden, spielt sich der Gewinn für den Säure-Basen-Haushalt auch gleichzeitig in der Leber ab. Denn jedes renal eliminierte NH_3/NH_4^+ braucht in der Leber nicht zu Harnstoff umgewandelt zu werden und erspart daher den Verbrauch von Bicarbonat.

Alkalose Bei einer Alkalose wird NH_4^+ kaum in den Glutaminzyklus eingeschleust, sondern zur Harnstoffsynthese herangezogen (➤ Abb. 11.7b). Nach der Summenformel $2\ NH_4^+ + 2\ HCO_3^- \rightarrow H_2N\text{-}CO\text{-}NH_2 + CO_2 + H_2O$ wird dabei Bicarbonat verbraucht und so die absolut (metabolische Alkalose) oder relativ erhöhte Bicarbonatkonzentration (respiratorische Alkalose) gesenkt. Zusätzlich scheidet die Niere bei Alkalosen so lange Bicarbonat aus, bis die Bicarbonatkonzentration der Tubulusflüssigkeit wieder den Schwellenwert erreicht hat (➤ Abb. 11.6).

Abatmung von CO_2 durch die Lunge

Störungen des Säure-Basen-Haushalts sind letztendlich nur zu beheben, wenn sowohl die renale Säure- und Bicarbonatausscheidung als auch der Bicarbonatverbrauch in der Leber angepasst werden. Für die akute Kompensation einer pH-Störung hingegen spielt die Atmung eine wesentliche Rolle.

Nichtrespiratorische Azidose Bei einer nichtrespiratorischen Azidose werden die Chemorezeptoren in der Medulla oblongata durch die erhöhte extrazelluläre H^+-Ionen-Konzent-

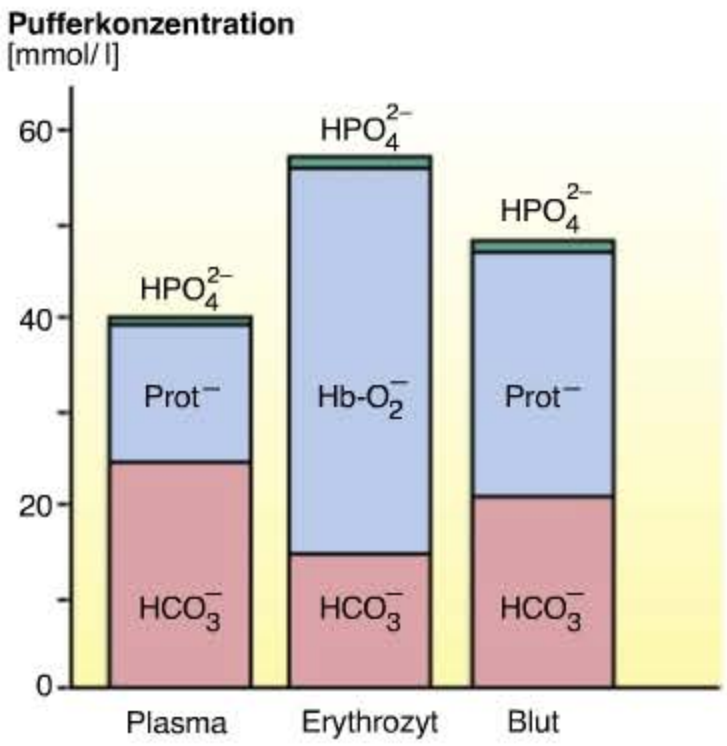


Abb. 11.8 Pufferkonzentrationen im Plasma, Erythrozyten und Vollblut.

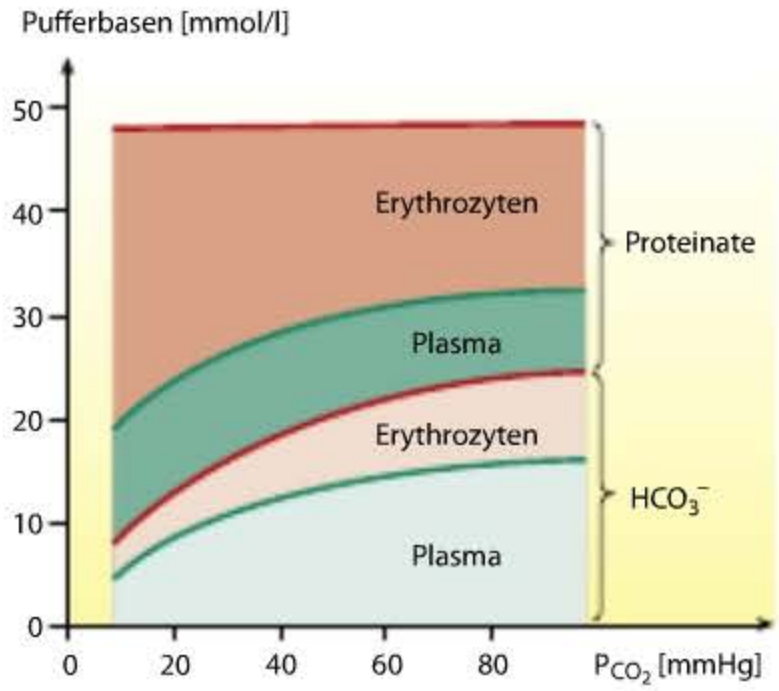


Abb. 11.9 Abhängigkeit der Puffer im Blut vom Kohlendioxidpartialdruck. Bei erhöhtem P_{CO_2} wird vermehrt Bicarbonat gebildet. Durch Pufferung der gleichzeitig entstehenden H^+-Ionen durch die Proteinate nimmt deren Konzentration im gleichen Maße ab, sodass die Gesamtpufferbase konstant bleibt. Im Normalfall liegt sie im vollständig oxygenierten Blut bei 48 mmol/l.

ration erregt (➤ Kap. 9.6). Sie lösen eine rhythmische, sehr tiefe und geräuschvolle Atmung aus, die als große Atmung, Azidosenatmung oder **Kußmaul-Atmung** bezeichnet wird (s. a. ➤ Abb. 9.34). Durch die vermehrte Abatmung von CO_2 verringert sich der alveoläre P_{CO_2} und damit auch der arterielle P_{CO_2}. Es wird wieder ein normaler pH-Wert angestrebt. Wenngleich dadurch ein „normales" Verhältnis von HCO_3^- zu CO_2 von 20 : 1 zustande kommen kann, ist diese sog. respiratorische Kompensation doch bei weiter abnehmendem Bicarbonatbestand begrenzt. Zur weiteren Kompensation muss Bicarbonat erzeugt werden.

Nichtrespiratorische Alkalose Bei der nichtrespiratorischen Alkalose wäre im Prinzip auch eine respiratorische Kompensation möglich. Die dazu notwendige Hypoventilation würde aber zum einen die O_2-Versorgung gefährden, zum anderen aber zuweilen auch auf praktische Schwierigkeiten stoßen. Wenn z. B. häufiges Erbrechen die Ursache einer solchen Alkalose ist, kann darauf nicht mit Luftanhalten reagiert werden. Auch hier können nur die Niere und die Leber kompensieren.

Gesamtpufferbasen

Gegenüber dem Bicarbonatpuffersystem gehören die anorganischen Phosphate und die Proteine zu den NBP im Blut. Alle haben sie die Eigenschaft, als Anionen schwacher Säuren H^+ binden zu können. Bicarbonat und NBP werden als Gesamtpufferbasen oder kurz Pufferbasen (BB, „buffer base") zusammengefasst. Die Phosphatpuffer spielen quantitativ im Plasma und in der interstitiellen Flüssigkeit nur eine geringe Rolle. Zu dem Verhältnis von Proteinat- und Bicarbonatpuffern im arteriellen Blut tragen das Plasma infolge seiner niedrigeren Proteinkonzentration und die Erythrozyten infolge ihrer hohen Hb-Konzentration sowie des begrenzten Lösungsraums für Bicarbonat in unterschiedlicher Weise bei (➤ Abb. 11.8). Auch wenn sich der P_{CO_2} ändert, verschiebt sich das Verhältnis zwischen Bicarbonat- und Nicht-Bicarbonat-Puffern. Steigt z. B. der P_{CO_2}, dann ist in dem Maße, in dem Bicarbonat entsteht, die Pufferkapazität des Proteins reduziert. Die Gesamtpufferbase bleibt aber konstant (➤ Abb. 11.9). Da sie unabhängig von Änderungen des P_{CO_2} ist, eignet sie sich als Bezugssystem für nichtrespiratorische Störungen des Säure-Basen-Haushalts.

MERKE

Die Gesamtpufferbase ist unabhängig von Änderungen des P_{CO2}. Im Normalfall liegt die Konzentration der Pufferbasen im arteriellen Blut bei 48 mmol/l.

Klinik

Basenüberschuss Einen Mehrbetrag im Fall einer metabolischen Alkalose bezeichnet man als Basenüberschuss (BE = Base Excess). Man hat damit eine Maßzahl, die sich in der Klinik als praktisch erwiesen hat, um das Ausmaß der Störung zu quantifizieren (➤ Tab. 11.2). Bei einer metabolischen Azidose misst man entsprechend das Basendefizit.

11.3.3 Analyse des Säure-Basen-Status

In der Henderson-Hasselbalch-Gleichung ist die Beziehung zwischen den 3 veränderlichen Größen pH, P_{CO_2} und Bicarbonatkonzentration erfasst. Sind 2 Größen bekannt, ist die dritte leicht zu errechnen.

P_{CO_2}-pH-Diagramm Für die praktische Diagnostik des Säure-Basen-Status hat es sich als vorteilhaft erwiesen, die Henderson-Hasselbalch-Gleichung graphisch so darzustellen, dass

Tab. 11.2 Parameter zur Beurteilung des Säure-Basen-Status. Physiologische Schwankungsbreiten und Veränderungen der Parameter bei Störungen des Säure-Basen-Haushalts. Die Pfeile geben die Erhöhung bzw. Erniedrigung an, die über die Normalwerte hinausreichen.

	pH	P_{CO_2} [mmHg]	Bicarbonatkonzentration [mmol/l]	Standardbicarbonat [mmol/l]	BB [mmol/l]	BE [mmol/l]
Normalwert	7,40	40	24	24	48	0
physiologische Toleranzbreite	7,35–7,45	32–45	20–27	21–26	42–54	–3 bis +3
respiratorische Azidose	↓	↑	↑	↔	↔	↔
respiratorische Alkalose	↑	↓	↓	↔	↔	↔
metabolische Azidose	↓	↔	↓	↓	↓	↓
metabolische Alkalose	↑	↔	↑	↑	↑	↑

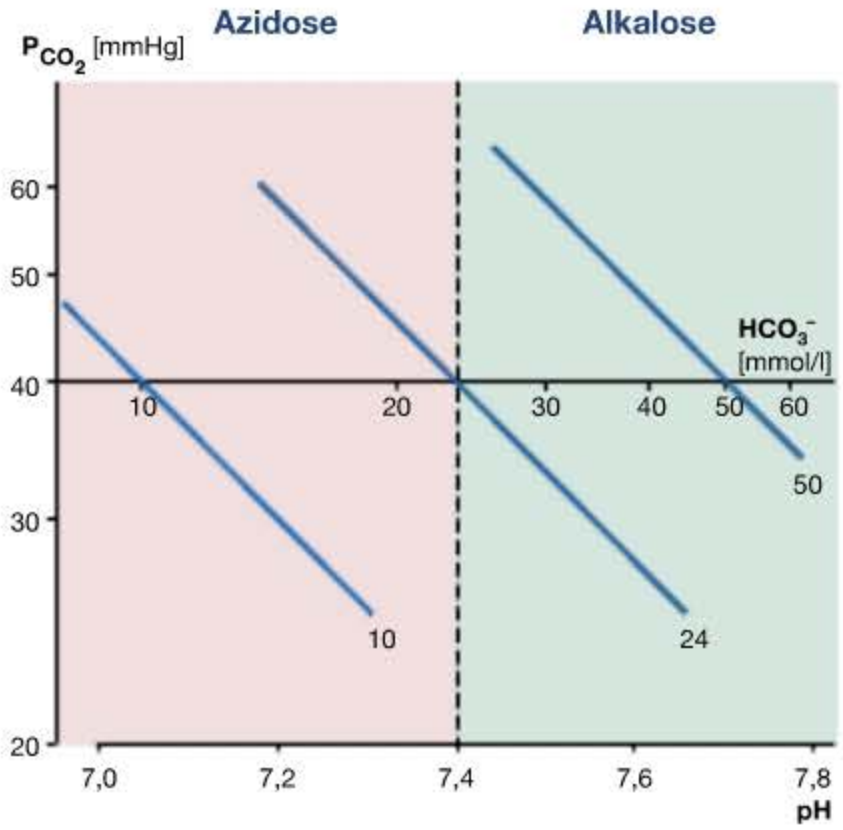


Abb. 11.10 P_{CO_2}-pH-Diagramm. Die schrägen Geraden sind die Linien gleicher Bicarbonatkonzentration. Aufgrund der doppellogarithmischen Auftragung ergibt sich eine Steigung dieser Geraden von –1 und bei geeigneter Achsenskalierung ein Winkel von –45°, was eine einfache grafische Darstellung im Siggaard-Andersen-Nomogramm (➤ Abb. 11.11) für die Diagnostik ermöglicht.

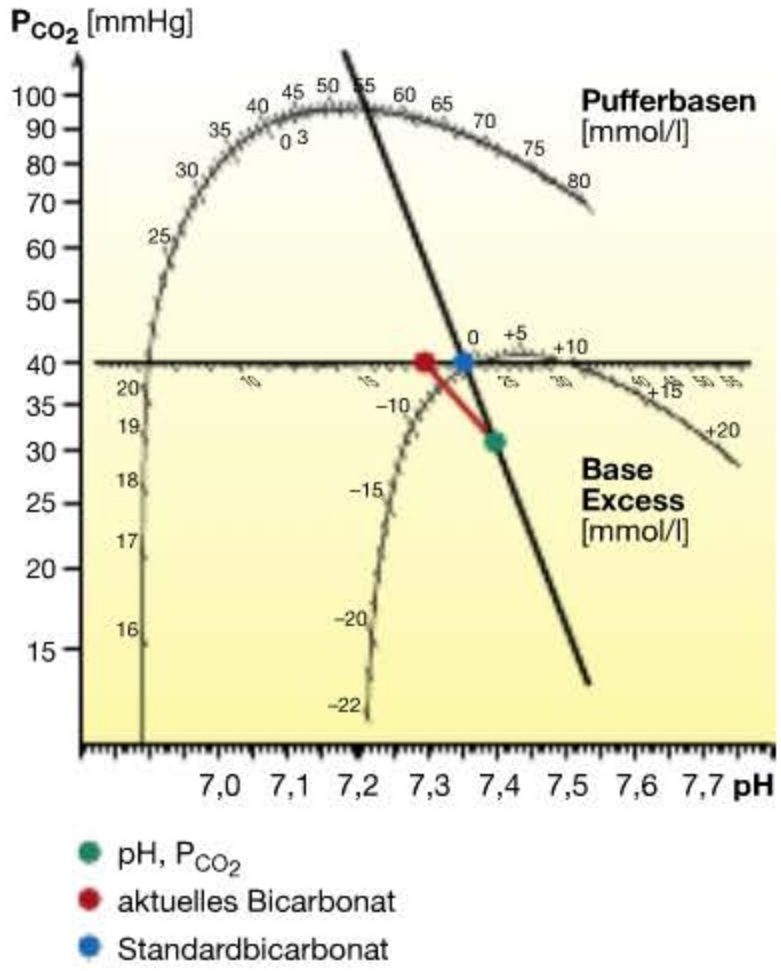


Abb. 11.11 Siggaard-Andersen-Nomogramm. Das Nomogramm entspricht der ➤ Abb. 11.10, nur dass hier zusätzlich die Kurven der Pufferbasen und des Base Excess eingetragen sind. Die schwarze Linie entspricht jener Eichgeraden, die durch Äquilibrierung einer Blutprobe mit 2 definierten CO_2-Gasdrücken konstruiert wurde (Eichpunkte nicht eingezeichnet). Dieselbe Blutprobe weist im konkreten Fall einen normalen aktuellen pH-Wert bei erniedrigtem P_{CO_2} auf (grüner Punkt). Sowohl aktuelles Bicarbonat (roter Punkt) als auch Standardbicarbonat (blauer Punkt) sind erniedrigt, der Base Excess (Schnittpunkt der schwarzen Gerade mit der Kurve) leicht negativ. Es könnte sich hier sowohl um eine metabolische Azidose handeln, die vollständig respiratorisch kompensiert wurde, als auch um eine respiratorische Alkalose, die vollständig metabolisch kompensiert wurde. Eine genaue Diagnose ist in diesem Fall nur im Zusammenhang mit Anamnese/zusätzlichen Befunden möglich.

P_{CO_2} und P_{CO_2} als direkt messbare Größen die Koordinaten darstellen (➤ Abb. 11.10). In der doppellogarithmischen Auftragung ergibt sich für jedes Verhältnis pH/log P_{CO_2} eine Gerade mit einer Steigung von –1, entlang der die Bicarbonatkonzentration konstant ist. Aus den Schnittpunkten aller Bicarbonatgeraden mit einer zur x-Achse parallelen Geraden lässt sich eine Skala für die Bicarbonatkonzentration herstellen.

Siggaard-Andersen-Nomogramm Diese Art der grafischen Darstellung der Henderson-Hasselbalch-Gleichung ist auch die Basis für das Siggaard-Andersen-Nomogramm (➤ Abb. 11.11), in dem auch die NBP berücksichtigt werden: Dabei wird zunächst der pH-Wert der Blutprobe bestimmt. Anschließend wird die Blutprobe nach dem sog. Astrup-Verfahren mit 2 bekannten CO_2-Konzentrationen äquilibriert und der jeweilige pH-Wert gemessen. Aus diesen Messwerten ergeben sich 2 Eichpunkte im Siggaard-Andersen-Nomogramm, die mit einer Geraden verbunden werden (➤ Abb. 11.11, schwarze Gerade), deren Steilheit (> 45°) ein Maß für die Konzentration der NBP darstellt (je mehr NBP, desto steiler). Die Kreuzung der Eichgeraden mit der Bicarbonatlinie bei 40 mmHg ergibt das Standardbicarbonat. Der Partialdruck P_{CO_2} der Blutprobe ergibt sich als Funktionswert auf dieser Geraden zum gemessenen pH-Wert der Blutprobe (➤ Abb. 11.11, grüner Punkt). Legt man durch diesen Punkt eine Gerade mit der Steigung –1 (➤ Abb. 11.11, rote Gerade), deren Winkel zur Bicarbonatlinie –45° beträgt, entspricht deren Schnittpunkt mit der Bicarbo-

natlinie der aktuellen Bicarbonatkonzentration. Pufferbase und Base Excess (s. u.) sind direkt abzulesen.

Da sich der pH-Wert und der P_CO_2 einfach und verlässlich bestimmen lassen, kann man 2 der 3 voneinander abhängigen Parameter der Henderson-Hasselbalch-Gleichung (6) direkt messen und die Bicarbonatkonzentration leicht errechnen.

Pufferbasen Bei der Pufferbase (BB) sind sowohl Bicarbonatpuffer als auch NBP enthalten (➔ Abb. 11.9). Neben der grafischen Bestimmung im Siggaard-Andersen-Nomogramm kann sie auch durch Addition von Standardbicarbonat- und Hämoglobinkonzentration des Blutes grob bestimmt werden. Die Pufferbasen sind vom P_CO_2 unabhängig. Sie sind bei nichtrespiratorischer Azidose erniedrigt, bei Alkalose erhöht.

Titriert man bei einer solchen nichtrespiratorischen Störung die aktuelle Pufferbase mit einer starken Säure bzw. Base auf den Normal-pH von 7,4, bei dem normalerweise die Pufferbase 48 mmol/l betragen sollte, dann ergibt die Differenz den sog. Base Excess (BE). Als Basenüberschuss hat dieser einen positiven Wert bei nichtrespiratorischer Alkalose und einen negativen Wert als Basendefizit bei nichtrespiratorischer Azidose.

MERKE

Basenüberschuss = positiver Base Excess bei nichtrespiratorischer Alkalose, negatives Basendefizit bei nichtrespiratorischer Azidose.

Klinik

Diagnostik des Säure-Basen-Status Bei der Diagnostik des Säure-Basen-Status ist darauf zu achten, dass das gewonnene Blut entweder rasch analysiert oder so verschlossen wird, dass das CO_2 nicht aus der Probe entweichen kann. Entweicht das CO_2 durch Diffusion, wird eine „respiratorische Alkalose" vorgetäuscht, die jedoch erst in vitro entstanden ist.

11.4 Ausblick

Die vielseitigen renalen und hepatischen Kompensationsmechanismen von Azidosen bzw. Alkalosen beruhen auf einem komplexen Zusammenspiel von zellulären Antworten, die durch pH-Veränderungen ausgelöst werden. Im Gegensatz zu anderen Ionen oder organischen Molekülen, für die das zelluläre Messprinzip bekannt ist (z. B. Ca^{2+}-Rezeptor, Glucosemessung in pankreatischen β-Zellen), ist noch unbekannt, auf welche Art und Weise der pH-Wert von Körperzellen gemessen wird. Diese Frage und jene nach der daran gekoppelten Signalkaskade müssen erst noch beantwortet werden.

ZUSAMMENFASSUNG

Regulierung des pH-Werts

Der pH-Wert der extrazellulären Flüssigkeit wird in einem engen Bereich zwischen 7,35 und 7,45 konstant gehalten. Im Bicarbonat-Puffer-System sind CO_2 und HCO_3^- getrennt kontrollierbare Komponenten eines offenen Systems ($CO_2 + H_2O \leftrightarrow HCO_3^- + H^+$), wobei CO_2 über die Lunge (Atmung) und HCO_3^- über die Niere (Urin) reguliert werden können. Damit kann der pH-Wert präzise eingestellt werden, obwohl der pK-Wert dieser Reaktion (pK = 6,1) relativ weit vom pH-Wert (pH = 7,4) entfernt ist. Dabei gilt nach der Henderson-Hasselbalch-Gleichung:

$$pH = pk + \log\frac{[HCO_3]}{[CO_2]}$$

Die physikalisch gelöste CO_2-Konzentration [CO_2] ist das Produkt aus CO_2-Löslichkeitskoeffizient [α] und CO_2-Partialdruck [P_{CO_2}], sodass folgende numerische Werte in die Gleichung eingesetzt werden können:

$$pH = 7{,}4 = 6{,}1 + \log\frac{24\ mmol \times l^{-1}}{0{,}03\ mmol \times l^{-1}\ mmHg^{-1} \times 40\ mmHg}$$

In diesem System wird normalerweise der P_{CO_2} durch die Kontrolle der alveolären Ventilation konstant bei 40 mmHg gehalten (CO_2-Antwortkurve der zentralen Chemorezeptoren, ➔ Kap. 9). Die physiologische Bicarbonatkonzentration ist mit 24 mmol/l ca. um das 800-Fache höher, als es der reinen Dissoziation vom CO_2 entspricht. Für diese HCO_3^--Akkumulation ist hauptsächlich die Niere verantwortlich.

Nicht-Bicarbonat-Puffer

Im Blut, nicht jedoch in reinem H_2O, ist die HCO_3^--Konzentration stark vom P_{CO_2} abhängig. Diese Eigenschaft verdankt das Blut den sog. Nicht-Bicarbonat-Puffern (NBP), indem diese bei einem P_{CO_2}-Anstieg anfallende Protonen binden und somit die Dissoziation von CO_2 in H^+ und HCO_3^- aufrechterhalten. Erythrozyten nehmen in der HCO_3^--Produktion eine zentrale Rolle ein, indem sie sowohl den wichtigen NBP Hämoglobin als auch das Enzym Carboanhydratase enthalten (CO_2-Transport, ➔ Kap. 9). Die aktuelle HCO_3^--Konzentration ist also sowohl von metabolischen (z.B. Nierenfunktion) als auch von respiratorischen Einflüssen abhängig. Um jene HCO_3^--Konzentration anzuzeigen, die ausschließlich von metabolischen Faktoren bestimmt wird, gibt man die sog. Standardbicarbonatkonzentration an. Sie kann entweder indirekt bestimmt werden (Siggaard-Andersen-Nomogramm) oder durch Begasung der Blutprobe mit einem Gasgemisch, das 40 mmHg CO_2 enthält.

Respiratorische Störungen

Abweichungen des pH vom Normalwert nach unten oder oben werden als Azidosen bzw. Alkalosen bezeichnet. Bei einer respiratorischen Störung ist primär der P_{CO_2} erhöht (Hyperkapnie) oder erniedrigt (Hypokapnie), meist infolge einer veränderten alveolären Ventilation. Eine Hyperkapnie (z. B. bei herabgesetztem Atemantrieb, Lähmungen der Atemmuskulatur) hat eine **respiratorische Azidose** zur Folge, bei der die HCO_3^--Konzentration erhöht, das Standardbicarbonat normal ist. Eine respiratorische Azidose kann dadurch kompensiert werden, dass die Niere vermehrt saure Valenzen eliminiert. Dabei werden HCO_3^--Konzentration und die Standardbicarbonatkonzentration weiter angehoben. Da die Niere bereits unter normalen Bedingungen 60–100 mmol saure Valenzen pro Tag aus dem Proteinstoffwechsel eliminieren muss, ist die Pufferkapazität der über den Urin ausgeschiedenen NBP (hauptsächlich $HPO_4^{2-}/H_2PO_4^-$, „titrierbare Säure") begrenzt nutzbar. Es wird deshalb der Ammoniakmechanismus angekurbelt, da damit die Säureelimination auf das 10-Fache gesteigert werden kann. Dieser beruht darauf, dass bei Azidosen das Ammoniak aus dem Aminosäureabbau in der Leber vermindert in Harnstoff umgewandelt wird (diese Reaktion würde HCO_3^- verbrauchen). Stattdessen wird es vermehrt an Glutamat gekoppelt, wodurch Glutamin entsteht. Gleichzeitig wird durch die Azidose in den proximalen Tubuluszellen die Glutaminase aktiviert, sodass in Kombina-

tion mit dem Enzym Glutamatdehydrogenase aus dem von der Leber kommenden Glutamin das 2-Oxoglutarat^{2-} entsteht. Dieses wird unter Verbrauch von 2 H^+-Ionen (aus der CO_2-Dissoziation) zu Glucose umgebaut (Gluconeogenese), was einem Nettogewinn von 2 HCO_3^--Ionen entspricht. Ammoniak aus dem Glutaminabbau diffundiert ins Tubuluslumen und wird durch den sauren pH in Ammonium-Ionen (NH_4^+) umgewandelt, welche in dieser Form nicht mehr ins Blut zurückdiffundieren können („trapping"). Auch dadurch werden H^+-Ionen vermehrt eliminiert.

Respiratorische Alkalosen treten bei einer Hyperventilation (z. B. O_2-Mangelatmung in der Höhe, ➤ Kap. 9) auf. Dabei ist die aktuelle HCO_3^--Konzentration erniedrigt. Auch sie können renal kompensiert werden, indem vermehrt HCO_3^- ausgeschieden wird. HCO_3^- ist eine Schwellensubstanz und wird bei normalem P_CO_2 dann ausgeschieden, wenn die HCO_3^--Konzentrationsdifferenz zwischen Blut und endproximaler Tubulusflüssigkeit ca. 20 mmol/l übersteigt. Ist jedoch, wie bei der respiratorischen Alkalose, der P_CO_2 erniedrigt, stehen weniger intrazelluläre H^+-Ionen zur Verfügung, die durch den Na^+/H^+-Austauscher sezerniert werden könnten. Damit kann weniger HCO_3^- im Lumen des proximalen Tubulus zu CO_2 umgewandelt und per diffusionem rückresorbiert werden, die HCO_3^--Schwelle sinkt. Es wird also trotz der verminderten HCO_3^--Konzentration vermehrt HCO_3^- ausgeschieden.

Metabolische Störungen

Gleiche Mechanismen können auch zur Kompensation von nichtrespiratorischen (= metabolischen) Störungen herangezogen werden. So wird bei einer **metabolischen Alkalose** (z.B. nach andauerndem Erbrechen) vermehrt HCO_3^- aufgrund der begrenzten Kapazität des Na^+/H^+-Austauschers ausgeschieden. Bei **metabolischer Azidose** (z. B. Diabetes mellitus, Ketoazidose) werden – ebenso wie bei der respiratorischen Azidose – vermehrt saure Valenzen ausgeschieden. Zusätzlich besteht bei metabolischen Störungen die Möglichkeit der respiratorischen Kompensation aufgrund der H^+-Antwort-Kurve der Atmung durch zentrale pH-Chemorezeptoren (➤ Kap. 9.6). Die bei starker metabolischer Azidose auftretende Hyperventilation wird als Kußmaul-Atmung bezeichnet. Naturgemäß ist die Kompensationsmöglichkeit von metabolischen Alkalosen durch Hypoventilation aufgrund der entstehenden Hypoxämie limitiert.

Analyse des Säure-Basen-Status

In der Analyse des Säure-Basen-Status gibt es mehrere grafische Verfahren, wobei beim Siggaard-Andersen-Nomogramm die Darstellung des pH-P_CO_2-Verhältnisses bei jeder beliebigen HCO_3^--Konzentration eine Gerade mit –45° Steigung ergibt. Neben den bereits genannten Parametern sind hier auch die Pufferbase (BB, entspricht grob der Summe aus Standardbicarbonat- und Hämoglobinkonzentration) sowie der Base Excess (BE, entspricht der Menge an starker Säure/Base, die titriert werden muss, um pH 7,4 zu erreichen) ablesbar. BB sind deshalb nicht ausschließlich bei Störungen des Säure-Basen-Haushalts verändert, sondern können z. B. auch bei normalem Säure-Basen-Status bei Anämie vermindert bzw. bei Polyglobulie erhöht sein. Ein negativer Base Excess weist auf eine nichtrespiratorische Azidose hin, ein positiver auf eine nichtrespiratorische Alkalose.

Fragen

1 Wie kommt es zu respiratorischen Störungen des Säure-Basen-Haushalts, und welche Möglichkeiten der Kompensation hat der Organismus?
Denken Sie bei der Beantwortung an:
- Henderson-Hasselbalch-Gleichung,
- respiratorische Azidose,
- Hyperkapnie,
- respiratorische Alkalose,
- Hyperventilation, Hypokapnie,
- Bicarbonatbindungskurve,
- renale Bicarbonatresorption bzw. -ausscheidung,
- renale H^+-Elimination und Bicarbonatregeneration.

2 Durch welche Puffersysteme und deren Regulation wird der extrazelluläre pH-Wert konstant gehalten?
Denken Sie bei der Beantwortung an:
- Bicarbonat-Kohlensäure-System,
- Nicht-Bicarbonat-Puffer-System,
- Rolle der Lunge,
- Rolle der Nieren/Leber.

3 Wie lassen sich diagnostisch respiratorische von nichtrespiratorischen Störungen unterscheiden?
Denken Sie bei der Beantwortung an:
- P_{CO_2},
- aktuelles Bicarbonat,
- Standardbicarbonat,
- Base Excess.

4 Welche Möglichkeiten hat die Niere, den pH zu regulieren?
Denken Sie bei der Beantwortung an:
- titrierbare Säure, nicht titrierbare Säure,
- Na^+/H^+-Austauscher,
- Schwellensubstanz,
- Glutaminase.

5 Wie können nichtrespiratorische Störungen entstehen?
Denken Sie bei der Beantwortung an:
- anaerobe Atmung,
- Insulin,
- Aldosteron,
- K^+-Haushalt,
- Sekretion im Gastrointestinaltrakt.

160 IMPP-Fragen

KAPITEL

12 Wasser- und Salzhaushalt

A. Kurtz, P. Deetjen

12.1 Wasser als Baumaterial des Körpers 531

12.2 Wasserbilanz 532
12.2.1 Wasserverluste 532
12.2.2 Wasseraufnahme 533

12.3 Regulation des Wasserhaushalts 534
12.3.1 Osmoregulation 534
12.3.2 Volumenregulation 535

12.4 Regulation des Elektrolythaushalts 535
12.4.1 Regulation des Kochsalzhaushalts 535
12.4.2 Regulation des Kaliumhaushalts 537
12.4.3 Regulation des Calciumphosphathaushalts . . . 539
12.4.4 Regulation des Magnesiumhaushalts 542

12.5 Störungen der Salz-Wasser-Bilanz 542
12.5.1 Isotone Hydratationsstörungen 542
12.5.2 Hypotone Hydratationsstörungen 543
12.5.3 Hypertone Hydratationsstörungen 543

12.6 Ausblick 544

Kasuistik

Ein trainierter Marathonläufer klagte nach Beendigung seines ersten Ironman-Triathlons (226 km) über Unwohlsein. Er war verwirrt, unfähig zur Konversation und wurde zunehmend bewusstseinsgetrübt. Die Untersuchung ergab Ödeme in Gesicht und auf den Handrücken, der Blutdruck war mit 90/65 mmHg ebenso wie die Plasmanatriumkonzentration mit 127 mmol/l deutlich erniedrigt. Die Hyponatriämie konnte die Symptomatik erklären. Auf der Suche nach der Ursache der Hyponatriämie wurde deutlich, dass der Sportler während des Triathlons 4 kg zugenommen hatte, was letztendlich auf exzessives Trinken von Wasser während des Laufes zurückzuführen war. Pathophysiologisch lag eine hypotone Hyperhydratation vor. Die Therapie bestand aus einer Zufuhr hyperosmolaren Kochsalzes bei gleichzeitiger Gabe von Schleifendiuretika. Daraufhin normalisierten sich die Plasmanatriumkonzentration, der Blutdruck, das Körpergewicht und das Befinden des Sportlers.

Zur Orientierung

Die mit Nahrung und Flüssigkeit aufgenommene Menge an Wasser und Salzen (Elektrolyten) wird im Gastrointestinaltrakt weitgehend und meist unabhängig vom Bedarf resorbiert. Reguliert werden Salz- und Wasserhaushalt dann hauptsächlich über die renale Ausscheidung: Veränderungen von extrazellulärem Volumen und Elektrolytkonzentrationen aktivieren Hormone, die eine vermehrte Ausscheidung bewirken, wenn zu viel Wasser oder Elektrolyte vorhanden sind, bzw. entsprechende Sparmaßnahmen einleiten, wenn ein Mangel an Wasser oder Elektrolyten herrscht. Bei Erkrankungen der Nieren werden Wasser- und Elektrolythaushalt des Körpers empfindlich gestört, was akut lebensbedrohende Auswirkungen haben kann.

12.1 Wasser als Baumaterial des Körpers

Zur Orientierung

Der Mensch besteht zu zwei Dritteln aus Wasser. Nur in wässriger Lösung können Elektrolyte dissoziieren und die physikochemischen Reaktionen im Körper ablaufen. Das Wasservolumen in den einzelnen Kompartimenten muss ebenso wie die chemische Zusammensetzung kontrolliert und konstant gehalten werden.

Wasserverteilung im Körper

Wassergehalt des Körpers und der Organe Wasser ist der Hauptbestandteil des menschlichen Körpers. Ein neugeborener Säugling besteht zu 75% aus Wasser, ein junger Erwachsener etwa zu 65% (➤ Abb. 12.1). Beim Greis sinkt der Wassergehalt im Mittel auf 55% des Körpergewichts.

Der Wassergehalt der einzelnen Organe liegt bei 83% für Blut und Nieren, bei rund 75% für Muskeln, Gehirn sowie die Haut und bei 22% für das Skelett. Mit 10% enthält das Fettgewebe nur wenig Wasser, entsprechend ist der Wasserge-

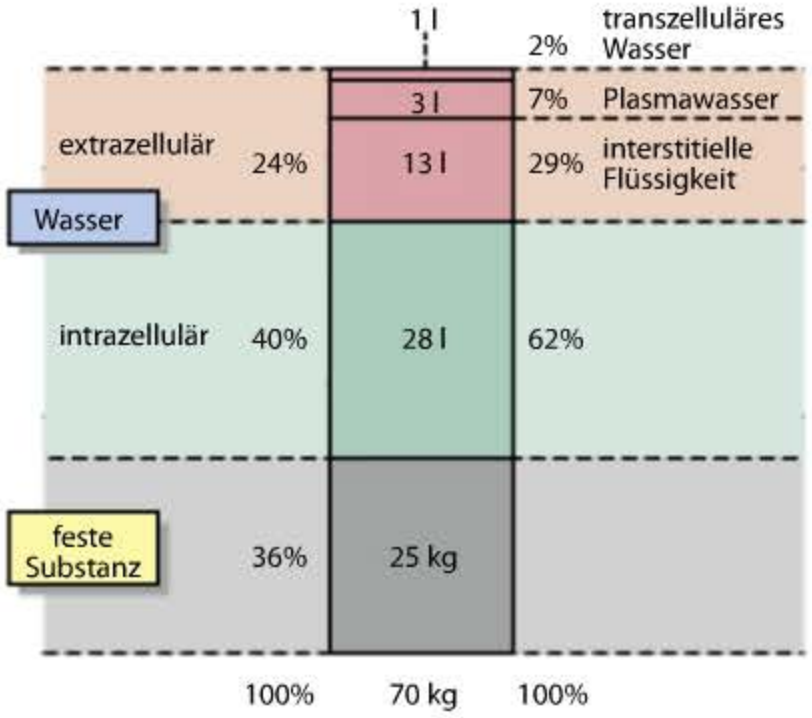


Abb. 12.1 Feste Substanz und Flüssigkeitsräume im Körper. Die dunkle Säule in der Mitte gibt die Absolutwerte in Liter bzw. kg an. Die Zahlenwerte links davon zeigen den prozentualen Anteil am Körpergewicht an, die Zahlen auf der rechten Seite schlüsseln die prozentuale Verteilung der Flüssigkeitsvolumina auf.

halt des Körpers wesentlich von seinem Fettgewebsanteil abhängig. Da der Fettgewebsanteil altersabhängig steigt, sinkt der Wassergehalt entsprechend.

MERKE

Bei sehr adipösen Personen, bei denen mehr als 50% des Körpergewichts auf das Fett entfallen, macht daher der Gesamtwassergehalt des Körpers nur noch etwa ein Drittel des Körpergewichts aus.

Kompartimente Das Körperwasser ist auf verschiedene Flüssigkeitsräume (Kompartimente) verteilt, die durch Membranen voneinander getrennt sind:

- Rund zwei Drittel des Gesamtkörperwassers befinden sich in den Zellen (Intrazellulärraum = IZR),
- der Rest im Extrazellulärraum (EZR).

Über den EZR laufen der gesamte Umsatz und die Regulation von Wasser und Elektrolyten. Jede Körperzelle ist von Extrazellulärflüssigkeit umgeben, aus der sie die für den Stoffwechsel wichtigen Substrate, Sauerstoff, Elektrolyte und Wasser aufnimmt und in die sie die Schlackenstoffe und überschüssige Salze abgibt. Innerhalb des EZR lassen sich noch abgrenzen:

- Plasmaraum,
- interstitielle Flüssigkeit (enthält die ganze Lymphe),
- transzelluläres Wasser (Liquor cerebrospinalis, Augenkammern, Magen-Darm-Trakt, Pleura-, Perikard- und Peritonealraum, Nierentubuli und ableitende Harnwege).

Messung der Flüssigkeitsräume

Das Volumen der einzelnen Räume wird in ähnlicher Weise wie das des Blutes (➔ Kap. 8.4) mit dem Teststoffverdünnungsverfahren gemessen. Danach ergibt sich das gesuchte Volumen (V) aus der Menge (M) des injizierten Teststoffs, dividiert durch die Konzentration (c) des Stoffs nach gleichmäßiger Verteilung im betreffenden Volumen.

$$(1)\ V = \frac{M}{c}\ [l]$$

Praktisch bewährt haben sich für die Bestimmung von:

- Gesamtkörperwasser: Antipyrin, schweres Wasser D_2O, tritiummarkiertes Wasser THO (können in die Zellen eindringen und verteilen sich daher sowohl extra- als auch intrazellulär),
- Extrazellulärraum: Inulin, Thiosulfat (verteilen sich ausschließlich extrazellulär, da sie zwar die Kapillarwände passieren, aber nicht in die Zelle eindringen können),
- Plasmavolumen: an Plasmaproteine bindende Substanzen wie Evans-Blau, Jod-131.

Das Intrazellulärvolumen lässt sich als Differenz von Gesamtkörperwasser und Extrazellulärraum, das interstitielle Volumen als Differenz von Extrazellulärraum und Plasmavolumen errechnen.

12.2 Wasserbilanz

Zur Orientierung

Mindestens 5% des Körperwasserbestandes werden täglich umgesetzt. Obligate Verluste müssen wieder ersetzt werden.

12.2.1 Wasserverluste

Täglich verliert der Mensch etwa ein Zwanzigstel seines Wasserbestandes, der immer wieder ergänzt werden muss.

Obligate Wasserverluste

Harnpflichtige Substanzen Eine Reihe von wasserlöslichen Stoffwechselendprodukten (z. B. Harnstoff, Creatinin, Harnsäure, Phosphat, Sulfat, Ammonium sowie mit der Nahrung im Überschuss aufgenommene Salze) kann nur in gelöster Form eliminiert werden. Mithilfe des Konzentrierungsmechanismus (➔ Kap. 10.5.3) gelingt es der Niere zwar, das notwendige Lösungsvolumen zu reduzieren, aber bei einer Gesamtmenge an harnpflichtigen Substanzen von rund 1200 mosmol/d erfordert dies doch ein Harn(wasser)volumen von mindestens einem Liter.

Perspiratio, Abatmung, Kot Ein weiterer Wasserverlust resultiert aus der Perspiratio insensibilis, einer unbemerkt bleibenden Wasserabgabe über die Haut durch Diffusion und Verdunstung, sowie durch das Abatmen der wasserdampfgesättigten Exspirationsluft. Da bei 37 °C und vollständiger Wasserdampfsättigung der Wasserdampfdruck 47 mmHg (6 kPa, entspricht 6% des atmosphärischen Luft-

drucks) beträgt, sind 6% der ausgeatmeten Luft Wasserdampf. Das summiert sich pro Tag zu 30 mol bzw. 540 ml Wasser, sodass insgesamt über die Perspiratio insensibilis und die Abatmung etwa 900 ml Wasser verloren gehen. Eine geringe Menge an Wasser (ca. 100 ml) geht auch mit dem Kot verloren (➤ Abb. 12.2).

MERKE

Der obligate Wasserverlust des Körpers summiert sich auf etwa 2 l/d.

Fakultative Wasserverluste

Der Wasserverlust kann darüber hinaus aber ganz erheblich gesteigert sein, wenn unter Wärmebelastung eine vermehrte Schweißproduktion eintritt. In Verbindung mit schwerer körperlicher Anstrengung (z. B. bei Hochofenarbeitern, Sportlern) können die täglichen Wasserverluste dann bis zu 20 l erreichen. Auch Anstrengungen in kalter Luft (Bergsteigen, Skifahren) können zu beträchtlichen Wasserverlusten führen. Kalte Luft besitzt eine geringe absolute Luftfeuchtigkeit. In den Atemwegen wird die Luft auf Körpertemperatur erwärmt, unter Verbrauch von Körperwasser mit Wasserdampf gesättigt und schließlich nach außen abgegeben. Der Wasserverlust ist dabei umso größer, je höher die Atemfrequenz ist.

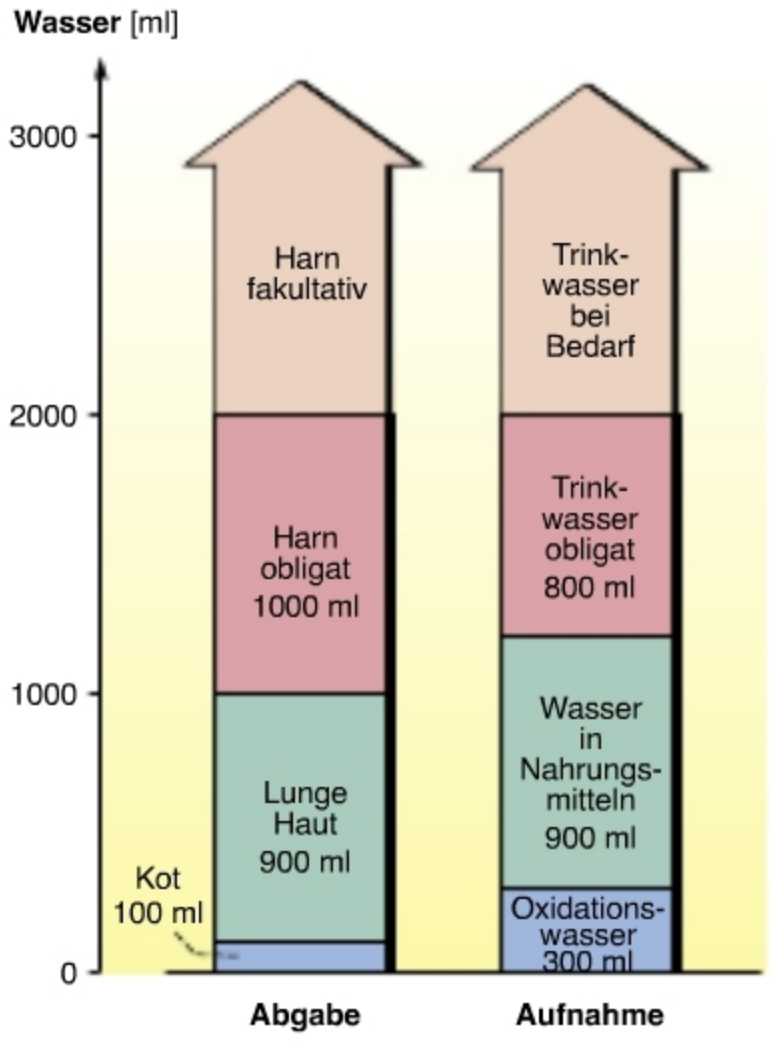


Abb. 12.2 Tägliche Wasserbilanz [12.1].

12.2.2 Wasseraufnahme

Überblick

Bei einem basalen Wasserumsatz von 2 l/d stammen etwa 60% des zugeführten Wassers aus der Nahrung. Wie der Mensch bestehen auch die als Nahrung dienenden Pflanzen und Tiere zum größeren Teil aus Wasser. Neben diesem in der Nahrung **präformierten Wasser** (ca. 900 ml) entsteht durch die oxidative Verbrennung der Nahrung noch zusätzlich **Oxidationswasser** (ca. 300 ml). Der zu einer ausgeglichenen Bilanz erforderliche Rest an Wasser muss durch **Trinken** aufgenommen werden. Ist der Wasserumsatz gesteigert, muss das zusätzlich nötige Wasser ebenfalls als Trinkwasser zugeführt werden (➤ Abb. 12.2).

MERKE

Die tägliche Wasseraufnahme beinhaltet neben dem präformierten Wasser und dem Oxidationswasser in jedem Fall mindestens 800 ml Trinkwasser.

Enterale Wasserabsorption

Obligates Minimum Bei der enteralen Absorption von Wasser muss nicht nur das durch Trinken und Nahrung aufgenommene Wasser absorbiert werden, sondern auch das von Speicheldrüsen, Magen, Darm, Galle und Pankreas produzierte wässrige Sekret (➤ Kap. 13.2). Insgesamt macht dies schon beim Trinken des obligaten Minimums ein Volumen von 10 l/d aus (➤ Tab. 12.1).

Davon werden etwa zwei Drittel im Dünndarm resorbiert, der Rest (bis auf 1% = 100 ml, das im Kot verbleibt) im Kolon. Im Dünndarm werden die Flüssigkeiten in isotoner Lösung resorbiert. Selbst wenn das Trinkwasser keine osmotisch wirksamen Bestandteile enthält, stört dies das osmotische Gleichgewicht nur wenig: Das obligate Trinkminimum macht nur ein Zehntel des Volumens der Verdauungssekrete aus und verdünnt diese isotonen Flüssigkeiten daher nur um 10%. Das osmotische Defizit wird dann durch die Verdauungsprozesse im Magen und Duodenum schnell ausgeglichen, wenn aus großmolekularen Nahrungssubstanzen kleinmolekulare Kohlenhydrate, Fettsäuren und Aminosäuren abgespalten werden.

Wasser im Überschuss Aber auch wenn Wasser im Überschuss getrunken wird, kann die Homöostase aufrechterhalten werden. Während der Passage durch Magen und Duodenum werden Elektrolyte, vorwiegend NaCl, eingeschleust. Dadurch wird das aufgenommene Wasser isoton, bevor es das hochper-

Tab. 12.1 Täglicher Wasserumsatz im Magen-Darm-Trakt.

Flüssigkeit	Einzelmenge	Gesamtvolumen
Speichel	1300 ml	10 000 ml davon werden 100 ml (über den Kot) ausgeschieden und der Rest resorbiert
Trinken und Nahrung	1700 ml	
Magensekret	2500 ml	
Gallensekret	500 ml	
Pankreassekret	700 ml	
Darmsekret	3000 ml	

meable Jejunum erreicht. Wäre das Wasser hier noch nicht isoton, würden auf osmotischem Weg innerhalb von Sekunden große Wassermengen in den Kreislauf gelangen und könnten diesen überlasten. So aber wird das Wasser in üblicher Weise verzögert im Zuge eines aktiven NaCl-Transports (wie in der Niere) resorbiert. Bei exzessiver Wasserzufuhr kann das Pfortaderblut allerdings etwas hypoton werden, was in der Leber dazu führt, dass die Zellen aufgrund des osmotischen Gradienten anschwellen. Hepatische Osmorezeptoren führen dann über Afferenzen zum Hypothalamus zu einer Hemmung der ADH-Sekretion. Der ADH-Abfall im Plasma bewirkt in der Niere eine vermehrte Wasserausscheidung (➤ Abb. 12.3).

MERKE

Während das im Überschuss aufgenommene Wasser noch im Dünndarm resorbiert wird, scheidet die Niere bereits vermehrt Wasser aus. So bleibt der Wasserhaushalt des Körpers weitgehend ungestört, auch dann, wenn man einmal „über den Durst" trinkt.

12.3 Regulation des Wasserhaushalts

Zur Orientierung

Das wichtigste Regulationsorgan für den Wasserhaushalt ist die Niere. Der Wasserbestand wird außerhalb der Niere mithilfe von Volumen- und Osmorezeptoren im Extrazellulärraum registriert. Mit extrarenal erzeugten Hormonen wird die Wasserausscheidung bzw. -retention in der Niere gesteuert.

Der Wasserhaushalt des Körpers wird über den Extrazellulärraum reguliert. Dazu wird zum einen die **osmotische Konzentration** der Extrazellulärflüssigkeit (EZF) kontrolliert, deren Konstanz wiederum Voraussetzung für ein ausgeglichenes Intrazellulärvolumen ist. Zum anderen wird das für die Aufrechterhaltung der Kreislauffunktionen wichtige **venöse und arterielle Blutvolumen** registriert. Da dieses Volumen mit den übrigen Kompartimenten des EZR frei kommuniziert, ist es auch für den EZR repräsentativ.

12.3.1 Osmoregulation

Bei gegebenem Osmolytbestand des Körpers führen Veränderungen des Wasserbestandes zu gegenläufigen Änderungen der Osmolarität der Extrazellulär- und Intrazellulärflüssigkeit. Neben den peripheren Osmorezeptoren im Pfortaderbereich besitzt der Mensch auch zentrale Osmorezeptoren im Hypothalamus, die schon reagieren, wenn sich die Osmolarität um 2–3 mosmol/l ändert (entspricht einer Änderung von weniger als 1%):

- Nimmt die Osmolarität der Extrazellulärflüssigkeit zu, steigt auch die ADH-Produktion in den Nuclei supraopticus und paraventricularis des Hypothalamus proportional an. Gleichzeitig wird mehr ADH aus dem Hypophysenhinterlappen sezerniert (➤ Abb. 12.3). ADH stimuliert über den Einbau von Wasserkanälen (Aquaporine) in den Verbindungstubuli und Sammelrohren die Wasserresorption in der Niere. Die renale Wasserausscheidung wird so gedrosselt und das vorhandene Körperwasser möglichst konserviert. Gleichzeitig wird ein Durstgefühl (osmotischer Durst) ausgelöst, um die Wasseraufnahme zu steigern.
- Nimmt die Osmolarität der EZF ab, werden die ADH-Produktion und -sekretion gedrosselt, wodurch in der Niere eine Wasserdiurese in Gang gesetzt und aufrechterhalten wird, bis der Wasserüberschuss eliminiert ist.

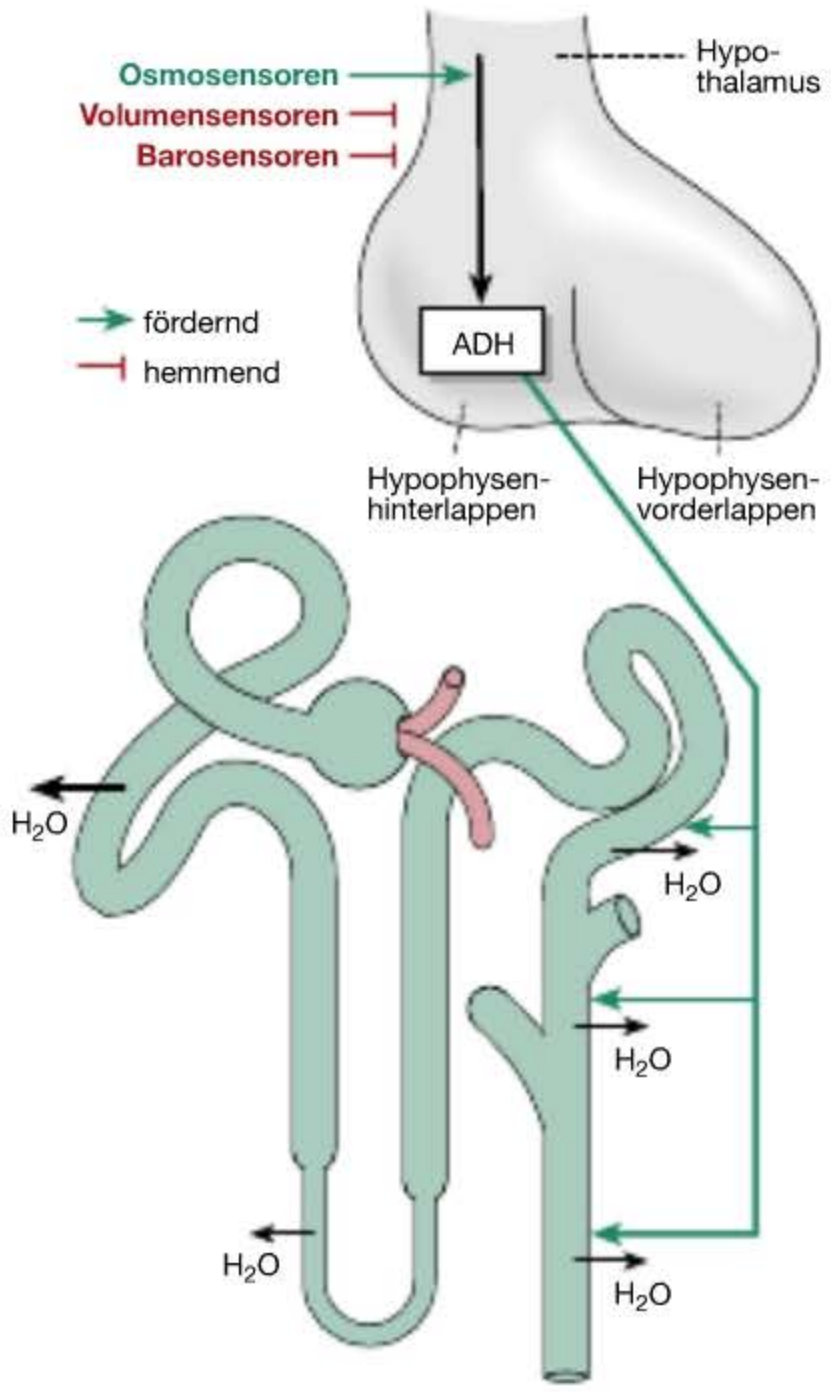


Abb. 12.3 Osmoregulation des Wasserhaushalts. Bei Wassermangel wird über das im Hypothalamus gebildete und im Hypophysenhinterlappen gespeicherte antidiuretische Hormon (Adiuretin, ADH) Wasser in der Niere konserviert. Wasserüberschuss führt umgekehrt zu einer Hemmung der ADH-Sekretion und damit zur vermehrten Ausscheidung in der Niere. Regulierende Einflüsse auf die ADH-Sekretion haben zentrale Osmorezeptoren im Hypothalamus, Afferenzen aus dem Pfortadergebiet (periphere Osmosensoren), Volumensensoren der Herzvorhöfe sowie Barosensoren im Karotissinus und Aortenbogen.

Klinik Durstempfindung

Adaptation Die Durstempfindung adaptiert nicht. Sie verschwindet daher erst, wenn so viel Wasser getrunken wurde,

dass die extrazelluläre osmotische Konzentration wieder auf Isotonie gebracht und damit auch das intrazelluläre Volumen durch Wassereinstrom wieder normalisiert wurde.

Alkoholeinfluss Alkohol hemmt die ADH-Freisetzung, weshalb unter Alkoholkonsum die freie Wasserausscheidung erhöht ist, was zu einem Wassermangel führen kann. Dieser Wassermangel ist ein Hauptgrund für den „Nachdurst" nach Alkoholgenuss.

12.3.2 Volumenregulation

Ändern sich Wasser- und Osmolytbestand gleichsinnig (isotone Volumenänderungen im EZR), merken die Osmorezeptoren davon nichts. Isotone Volumenänderungen werden wesentlich über den Füllungsgrad des Kreislaufsystems erfasst. Dies geschieht

- über Volumensensoren des Niederdrucksystems (in der Wand der großen intrathorakalen Hohlvenen sowie in den Herzvorhöfen) und
- über Barosensoren des Hochdrucksystems (im Aortenbogen und im Karotissinus).

Isotoner Volumenüberschuss Die Afferenzen der Volumensensoren führen zum Hypothalamus, wo sie bei einem Volumenüberschuss die ADH-Sekretion hemmen (➤ Abb. 12.4), sodass die Nieren schließlich mehr Wasser ausscheiden (➤ Kap. 10.7). Auch die Barosensoren vermitteln die Information über den steigenden Füllungsgrad des Arteriensystems an den Hypothalamus und bewirken dort ebenfalls eine Hemmung der ADH-Sekretion (➤ Abb. 12.4).

Isotoner Volumenmangel Umgekehrt führt ein isotoner Volumenmangel (z. B. durch einen Blutverlust) über die Hemmung der Volumen- und Barosensoren zu einer Stimulation der ADH-Sekretion, wodurch die Wasserausscheidung über die Niere gedrosselt wird. Dieses Regulationssystem spricht allerdings erst dann stärker an, wenn der Blutvolumenverlust mehr als 350 ml (entspricht einer Abnahme der Extrazellulärflüssigkeit um 10%) beträgt und die Gefahr droht, dass die Kreislauffunktion beeinträchtigt werden könnte. Geht noch mehr Volumen verloren, füllen sich die Gefäße immer weniger, und der arterielle Blutdruck sinkt. Dann dominiert die Volumen- über die Osmoregulation: Über verminderte afferente Signale aus den Barosensoren werden die ADH-Produktion und die Reaktionen zur Volumenauffüllung (z. B. hypovolämischer Durst) weiter verstärkt, d. h., es wird gleichzeitig Wasser getrunken und ADH ausgeschüttet, um das Volumen aufzufüllen und im Körper zu halten. Normalerweise würde eine Wasseraufnahme den osmotischen Druck erheblich senken, was die ADH-Sekretion hemmen würde.

MERKE

Die durch ADH vermittelte Volumenregulation ist deutlich weniger empfindlich als die Osmoregulation (➤ Abb. 12.4).

Diese Beziehungen machen deutlich, dass ADH für die Volumenregulation des Körpers eine Notfallrolle spielt und nicht

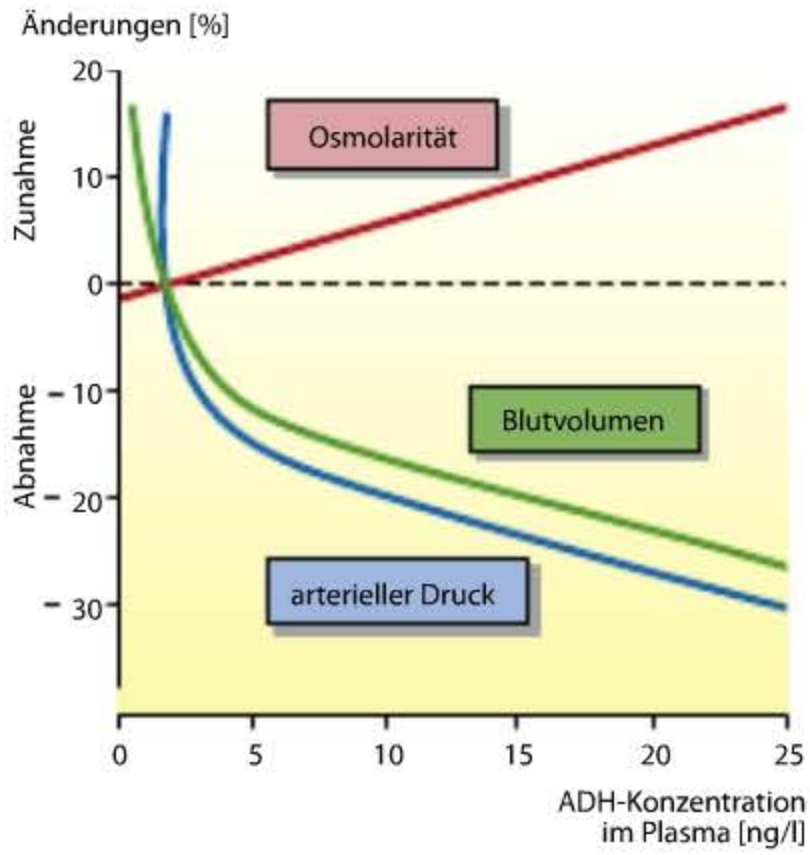


Abb. 12.4 ADH-Konzentration im Plasma in Abhängigkeit von extrazellulärer Osmolarität, zentralem Blutvolumen und arteriellem Blutdruck [12.2].

geeignet ist, eine Feinregulation des Volumenhaushalts und damit die Volumenkonstanz des Körpers zu gewährleisten. Hierfür sind zusätzliche Regulationssysteme nötig, die primär den Elektrolythaushalt des Körpers regeln. Denn isotone Volumenänderungen im Extrazellulärraum bedeuten nicht nur Veränderungen des Wasservolumens, sondern auch entsprechende Abweichungen des Bestandes an Natrium und Chlorid (Kochsalz), den quantitativ bedeutsamsten Osmolyten des Extrazellulärraums. Somit ist die Kontrolle des Volumenhaushalts eng mit der Salzhomöostase verknüpft (➤ Kap. 12.4).

12.4 Regulation des Elektrolythaushalts

Zur Orientierung

Wichtigstes Regulationsorgan des Elektrolythaushalts ist die Niere. Die Konzentration der einzelnen Elektrolyte in der extrazellulären Flüssigkeit wird möglichst konstant gehalten. Über Hormone, die meist am distalen Nephron angreifen, wird die Feineinstellung der Elektrolytausscheidung gesteuert.

12.4.1 Regulation des Kochsalzhaushalts

Kochsalzaufnahme und -ausscheidung

90% der extrazellulären Elektrolyte sind Na^+-Salze, zwei Drittel NaCl, 1 Drittel $NaHCO_3$. Na^+-Salze sind daher auch hauptsächlich für den osmotischen Druck in der extrazellulären Flüssigkeit

und damit für das Volumen des Extrazellulärraums verantwortlich. Aufgrund der bereits beschriebenen, auf Isoosmolarität ausgerichteten Regulationssysteme führen Veränderungen des Natrium- bzw. Kochsalzbestandes bei freier Wasserzufuhr zu gleichsinnigen Veränderungen des Extrazellulärvolumens. Da Kochsalz im Körper nicht metabolisiert wird, muss die täglich aufgenommene Kochsalzmenge auch exakt wieder ausgeschieden werden. Nur so kann das Extrazellulärvolumen, und damit verbunden das Blutvolumen und der Blutdruck, konstant gehalten werden. Die normale Kochsalzaufnahme des Menschen liegt – abhängig vom Kulturkreis – bei 1–30 g/d, die dann hauptsächlich über die Nieren wieder ausgeschieden werden müssen. Die Präzision dieser renalen Ausscheidung ist deshalb so beeindruckend, weil die Nieren eines Erwachsenen im Mittel etwa täglich 1500 g Kochsalz filtrieren, wovon dann nur exakt wenige Gramm in den Endurin gelangen dürfen.

Die Ausscheidung von Natrium bzw. Kochsalz wird dabei über das Extrazellulärvolumen reguliert.

Kochsalzmangel

Renin-Angiotensin-Aldosteron-System Auf ein NaCl-Defizit und den damit verbundenen Volumenmangel reagiert der Organismus mit einer Stimulation der Reninsekretion in den juxtaglomerulären Apparaten der Nephrone (➔ Kap. 10.3.3), also einer Aktivierung des Renin-Angiotensin-Systems. Das dabei gebildete **Angiotensin II** ist ein starker Vasokonstriktor, sodass im Gesamtkreislauf der Blutdruck steigt. In der Niere entfaltet es folgende Wirkungen direkt (➔ Abb. 12.5a):

- Drosselung der glomerulären Filtrationsrate (GFR) durch lokale Vasokonstriktion (v. a. der afferenten Arteriolen),
- Erhöhung der Natriumresorption in den proximalen Tubuli.

Indirekt wirkt Angiotensin II, indem es in der Zona glomerulosa der Nebennierenrinde die Produktion und Sekretion von **Aldosteron** induziert, das

- in den Verbindungstubuli und im Sammelrohrsystem die Na^+-Resorption stimuliert, sodass der Endharn fast Na^+-frei wird;
- Na^+-konservierend auch auf Tränen-, Schweiß- und Speicheldrüsen sowie das Rektum wirkt, aus welchen NaCl potenziell verloren gehen könnte: Tränen und Schweiß sind nicht mehr salzig, es wird ein Na^+-armer Speichel produziert und ein annähernd Na^+-freier Kot ausgeschieden;
- im Hypothalamus ein Durstgefühl auslöst (hypovolämischer Durst),
- ebenfalls im Hypothalamus – wenngleich meist weniger ausgeprägt – einen Salzappetit anregt.

Dadurch wird der Organismus so lange zu einer vermehrten Aufnahme von Wasser und Kochsalz angetrieben, bis der normale Bestand an isotoner Flüssigkeit im Extrazellulärraum wieder erreicht ist.

Sympathikusaktivität Zusätzlich zur Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems wird bei Kochsalzmangel auch die renale Sympathikusaktivität gesteigert, was sowohl die Kochsalzresorption in den proximalen Tubuli steigert als auch die Reninsekretion stimuliert.

ANP Regulationssysteme, welche die Natriumausscheidung fördern, wie natriuretische Peptide, werden bei Salzmangel unterdrückt.

Klinik Mögliche Ursachen eines Kochsalzverlusts

Extrazelluläre Flüssigkeit Verschiedene Ursachen können zu einem Kochsalzverlust führen. Häufigster Grund ist der Verlust extrazellulärer Flüssigkeit durch Erbrechen, Durchfälle, Schwitzen, Blutverluste, Fisteln oder Verbrennungen.

Nierensteuerung Bei zu geringer Aldosteronproduktion (Hypoaldosteronismus), z. B. bei Insuffizienz der Nebennierenrinde, oder durch die Einnahme von Diuretika kann die NaCl-Resorption in der Niere gestört sein.

Nierenschäden Beim akuten Nierenversagen kann die Transportleistung der Nierenzellen selbst herabgesetzt sein. Wenn dabei die glomeruläre Filtration in der Erholungsphase wieder zunimmt, die Na^+-Resorption aber noch gestört ist, werden größere Volumina isotoner Flüssigkeit ausgeschieden, mit denen entsprechende Kochsalzmengen verloren gehen.

Kochsalzüberschuss

Eine Aufnahme von Kochsalz im Überschuss führt zu einer Expansion des Extrazellulärraums. Dies geschieht auch dann, wenn nicht gleichzeitig Wasser aufgenommen wird, da aus dem Intrazellulärraum so lange Wasser „gesaugt" wird, bis der osmotische Ausgleich mit dem Extrazellulärraum hergestellt ist.

Sympathikus, Renin-Angiotensin-System Die Expansion des Extrazellulärraums vermindert die renale Sympathikusaktivität und hemmt die Sekretion von Renin und somit die Aktivität des natriumretinierenden Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (➔ Abb. 12.5b).

ANP Die Volumenexpansion des Extrazellulärraums und damit verbunden auch des Blutvolumens führt weiterhin zur Dehnung der Herzvorhöfe, wodurch dort renal natriuretisch wirkende Peptide freigesetzt werden. Das atriale natriuretische Peptid (ANP)

- steigert über eine Vasodilatation der afferenten Arteriolen der Glomeruli die Nierendurchblutung und erhöht die GFR,
- blockiert die Na^+-Resorption im Sammelrohrbereich,
- hemmt die Reninsekretion in der Niere und die Aldosteronsekretion in der Nebenniere.

In der Summe wird die renale Natriumausscheidung durch diese Vorgänge gesteigert.

Tubuloglomeruläre Balance Die tubuloglomeruläre Balance passt normalerweise die GFR der Filtratresorption im proximalen Tubulus proportional an (➔ Kap. 10.5.2). Eine Erhöhung der GFR und gleichzeitige Reduktion der proximalen Salzresorption sollten also über die tubuloglomeruläre Balance eigentlich wieder dazu führen, dass die Kochsalzfiltration reduziert wird. Dies würde die renale Ausscheidung überschüssigen Kochsalzes erschweren. Über noch nicht bekannte Mechanismen ist die tubuloglomeruläre Balance bei extrazellulärer Volumenexpansion jedoch weitgehend außer Kraft gesetzt.

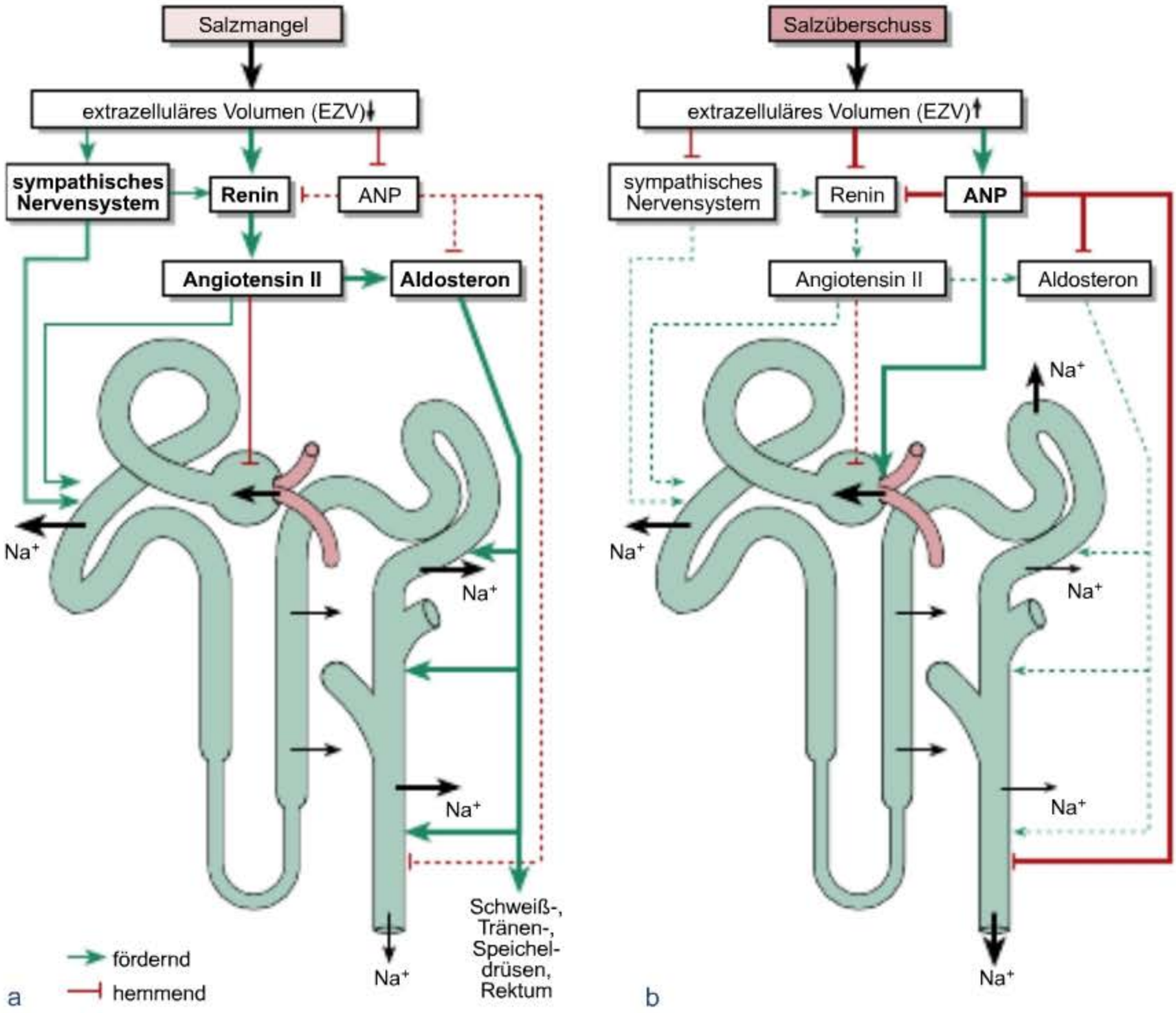


Abb. 12.5 Regulation des Kochsalzhaushalts.
a Salzmangel führt bei freier Wasserzufuhr zur Verringerung des Extrazellulärvolumens. Diese Verringerung stimuliert sowohl die renale Sympathikusaktivität als auch die Reninsekretion, was zu einer Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems führt. Angiotensin II reduziert die Kochsalzfiltration und erhöht zusammen mit der Sympathikusaktivierung die Kochsalzresorption im proximalen Tubulus. Aldosteron steigert die Kochsalzresorption im Sammelrohrsystem. Parallel dazu wird bei Salzmangel die Freisetzung natriuretischer Hormone (ANP) aus den Herzvorhöfen gehemmt. Aldosteron wirkt auch in extrarenalen Geweben natriumretinierend.
b Salzüberschuss führt bei freier Wasserzufuhr zur Expansion des Extrazellulärvolumens. Diese Expansion hemmt sowohl die renale Sympathikusaktivität als auch die Reninsekretion. Gleichzeitig wird die Sekretion von atrialem natriuretischem Peptid (ANP) aus den Herzvorhöfen stimuliert, welches direkt die GFR erhöht und die Natriumresorption im Sammelrohr hemmt. Parallel dazu hemmt ANP auch direkt die Reninsekretion und die Aldosteronproduktion. Diese Vorgänge führen zu einer verstärkten Kochsalzfiltration bei gleichzeitig reduzierter tubulärer Kochsalzresorption und damit zu einer erhöhten renalen Kochsalzausscheidung.

12.4.2 Regulation des Kaliumhaushalts

K^+ ist das Hauptkation der intrazellulären Flüssigkeit. So finden sich 90% des gesamten K^+-Bestandes unseres Körpers in den Zellen, wo K^+ zum größten Teil ionisiert in freier Lösung vorliegt. Kaliumionen sind zum einen als Osmolyte bestimmend für den Intrazellulärraum und zum anderen als wesentliche Determinante des Membranpotenzials essenziell für die Bioelektrizität der Zellen. Entsprechend wichtig ist eine Konstanz des Körperkaliumbestandes, was eine exakte Anpassung der Kaliumausscheidung an die Kaliumaufnahme erfordert.

Kaliumaufnahme und -ausscheidung

Abhängig von der Nahrungszusammensetzung nimmt der Mensch täglich zwischen 2 und 6 g Kalium auf, die dann hauptsächlich über die Nieren (Darm 10%) ausgeschieden werden müssen. Dabei ist zu beachten, dass der Erwachsene im Mittel ca. 30 g Kalium pro Tag glomerulär filtriert, d. h. normalerweise bis zu 20% des Kaliumfiltrates ausscheiden muss. Da die Niere im proximalen Tubulus und in der Henle-Schleife analog zu Natrium obligat Kalium resorbiert, muss es deshalb noch zusätzliche Mechanismen geben, über die Kalium sezerniert werden kann.

Kaliumkanäle in den Tubuli In den Verbindungstubuli und im Sammelrohrsystem sind luminale Kanäle lokalisiert, über die Kalium in den Harn austritt. Treibende Kraft für die Kaliumsekretion ist dabei einerseits die aldosterongesteuerte Natriumresorption, welche die Zellen depolarisiert. Außerdem ist natürlich wichtig, dass die Kaliumkanäle geöffnet sind, was umso wahrscheinlicher ist, je höher der intrazelluläre pH-Wert ansteigt (➤ Abb. 12.6).

Beeinflussung der K^+-Sekretion Zusammen mit den o.g. Mechanismen sind es 4 Faktoren, die die Kaliumsekretion beeinflussen:

- Aldosteron: Aldosteron erhöht die K^+-Sekretion, indem es über einen vermehrten Na^+-Einstrom den notwendigen elektrischen Gradienten erzeugt.
- Intrazellulärer pH-Wert: Sinkt der intrazelluläre pH, sind die luminalen Kanäle eher geschlossen, steigt der pH, ist es wahrscheinlicher, dass die Kanäle geöffnet sind.
- Extrazellulärer pH-Wert: Da Kalium intrazellulär teilweise an anionische Proteingruppen gebunden ist, die auch zur Pufferung von H^+ dienen können, werden unter Azidose – bei vermehrter Aufnahme von H^+ in die Zellen – entsprechende K^+-Mengen aus der Proteinatbindung freigesetzt und ausgeschleust. Weil dabei der intrazelluläre pH-Wert sinkt, werden Kaliumkanäle geschlossen, wodurch die Zellen sich (und damit den Organismus) vor einem zu starken Kaliumverlust bei systemischer Azidose schützen.
- Extrazelluläre Kaliumkonzentration: Hyperkaliämie aktiviert die luminalen Kanäle und steigert damit die Kaliumausscheidung, Hypokaliämie hemmt sie und reduziert damit die Kaliumausscheidung im Sinne eines physiologischen Regelkreises.

MERKE

Bei niedriger H^+-Konzentration sind die spezifischen Kaliumkanäle häufiger und länger geöffnet, während sie bei Abfall des zytosolischen pH-Werts mehr und mehr geschlossen werden. Dadurch wird einem zu starken K^+-Verlust der Zellen gegengesteuert.

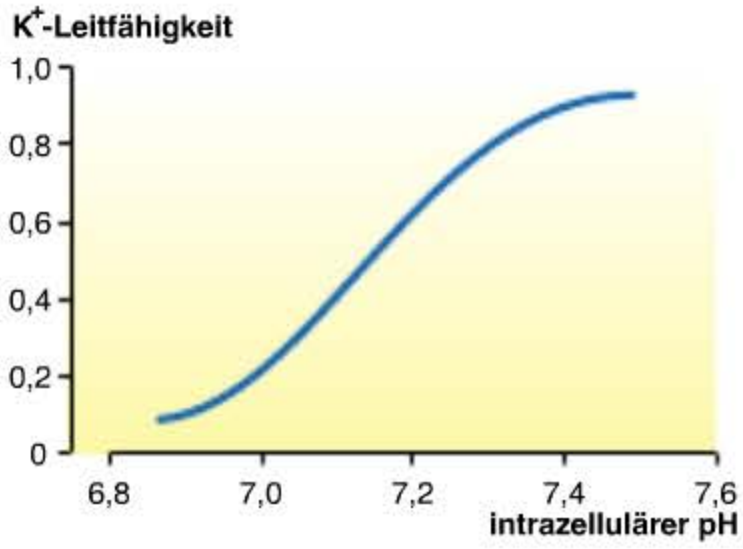


Abb. 12.6 Kaliumleitfähigkeit von Zellmembranen in Abhängigkeit vom intrazellulären pH-Wert [12.3].

Hyperkaliämie

Ist der K^+-Bestand des Organismus ausgeglichen und sind die Zellen mit genügend K^+ aufgefüllt, dann erhöht jede weitere K^+-Aufnahme die extrazelluläre Kaliumkonzentration (Hyperkaliämie). Die Aldosteronproduktion in der Nebennierenrinde reagiert sehr empfindlich auf einen Anstieg der Plasmakaliumkonzentration (➤ Abb. 12.7). In den Verbindungstubuli und im Sammelrohrsystem verstärkt Aldosteron die Na^+-Resorption und erhöht damit die Triebkraft für die K^+-Sekretion (s. o.). Gleichzeitig wird auch der luminale Na^+/H^+-Austausch aktiviert, wodurch der pH-Wert im Zellinneren ansteigt (➤ Abb. 12.8). Dadurch öffnen sich die luminalen Kaliumkanäle (s. o.), K^+ strömt vermehrt in die Tubulusflüssigkeit und wird mit dem Endharn ausgeschieden. Die renale Kaliumausscheidung kann problemlos auf 20 g/d gesteigert werden.

Aldosteron steigert die K^+-Sekretion auch noch in Tränen-, Schweiß- und Speicheldrüsen sowie im Rektum.

Klinik

Hyperkaliämie bei Niereninsuffizienz Wenn bei Niereninsuffizienz die Regulation der Kaliumausscheidung im distalen Nephron nicht mehr ausreichend funktioniert, ist die Gefahr einer lebensbedrohlichen Hyperkaliämie gegeben – dies insbesondere dann, wenn Umstände hinzukommen, die schon von sich aus zu einer Hyperkaliämie führen, wie die schon erwähnte Azidose, schwere körperliche Arbeit, Insulinmangel und Zelluntergang (z. B. Hämolyse). Auch bei der Zufuhr von Kalium ist Vorsicht geboten. Kalium wird ja zunächst in die extrazelluläre Flüssigkeit aufgenommen, ein Kompartiment, in dem die K^+-Konzentration niedrig ist. Eine zu schnelle Infusion einer kaliumhaltigen Lösung, aber auch eine übermäßige Aufnahme von besonders kaliumhaltigen Nahrungsmitteln (z. B. Bananen) kann zu einer bedrohlichen Hyperkaliämie führen.

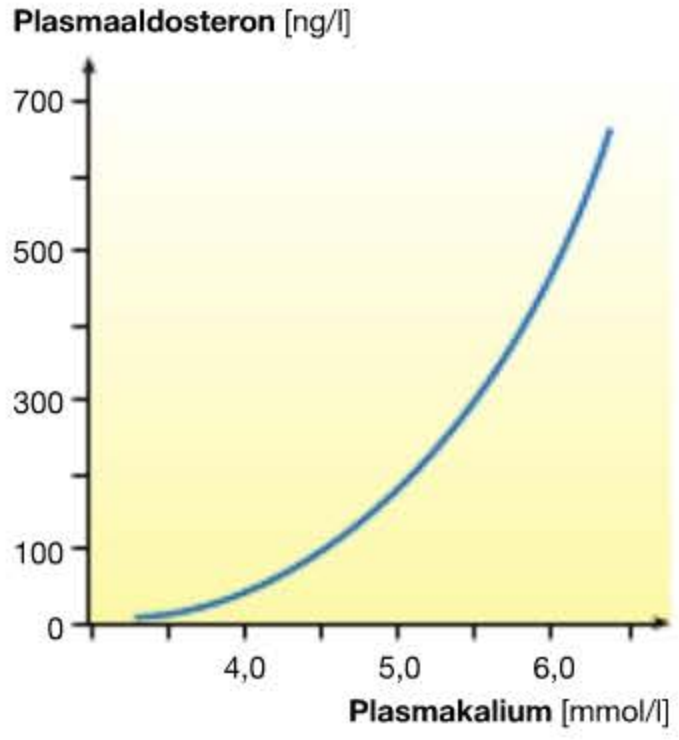


Abb. 12.7 Abhängigkeit der Plasmaaldosteronkonzentration von der Plasmakaliumkonzentration.

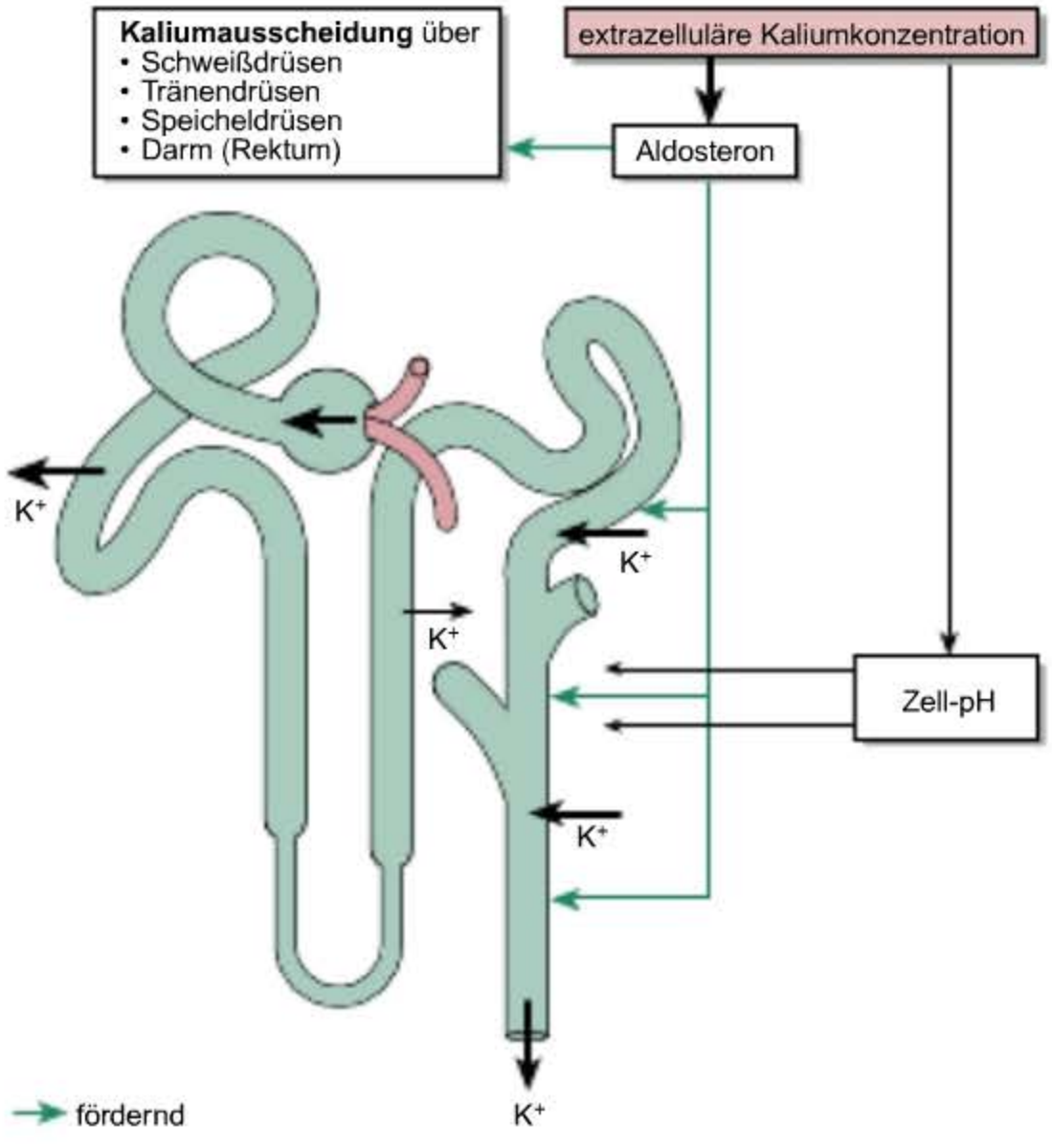


Abb. 12.8 Regulation der renalen Kaliumausscheidung. Bei Kaliummangel wird das glomerulär filtrierte Kalium tubulär nahezu vollständig resorbiert. Bei Kaliumüberschuss wird die Aldosteronsekretion stimuliert. Aldosteron führt im Sammelrohrsystem wie auch in extrarenalen Geweben zur Kaliumsekretion.

Hypokaliämie

Eine Hypokaliämie liegt vor, wenn der Kaliumwert im Plasma unter 3,5 mmol/l sinkt. Sie kann entstehen, wenn zu wenig Kalium mit der Nahrung zugeführt wird, aber auch bei verstärkten Verlusten über die Niere oder den Magen-Darm-Trakt (Diarrhö). Bei kaliumarmer Ernährung kann die tägliche renale Kaliumausscheidung bis auf ca. 400 mg/d herabgesetzt werden.

Bedeutung des Aldosterons

Die gegensätzlichen Wirkungen des Aldosterons, nämlich Na^+ vermehrt zu resorbieren und die Ausscheidung von K^+ und H^+ zu verstärken, sind bedeutungsvoll für die Ionenhomöostase der extrazellulären Flüssigkeit.

Ist die Nahrung sehr zell- und proteinreich (z. B. Fleisch), dann bedeutet das eine Aufnahme von viel Zellkalium und wenig Natrium. Gleichzeitig entstehen aus dem Proteinkatabolismus im Überschuss saure Valenzen. Durch Aktivierung der Kaliumsekretion und Protonenausscheidung (Aktivierung des luminalen Na^+/H^+-Austausches) wirkt Aldosteron hier einer Störung des empfindlichen Elektrolytgleichgewichts entgegen.

Ist die Nahrung hingegen reich an natriumreicher und kaliumarmer extrazellulärer Flüssigkeit (z. B. Milch, Käse), dann entsteht ein gegensätzliches Regulationsproblem, dem jetzt durch Drosselung der Aldosteronausschüttung begegnet wird. Es wird dann die Ausscheidung von K^+ und H^+ eingeschränkt, während gleichzeitig weniger Na^+ resorbiert und somit vermehrt eliminiert wird.

12.4.3 Regulation des Calciumphosphathaushalts

$CaPO_4$ ist der wichtigste Baustein von Knochen und Zähnen. Infolge der großen Masse des Skeletts ist der Ca^{2+}-Bestand des Körpers etwa 10-mal größer als der von Na^+ oder K^+ (➤ Tab. 12.2). Die Konzentration an ionisiertem Calcium, die für viele Lebensprozesse von größter Bedeutung ist, liegt vergleichsweise niedrig: bei 1,3 mmol/l in der extrazellulären Flüssigkeit und rund 10 000-mal niedriger in der intrazellulären Flüssigkeit (ca. 100 nmol/l).

Calciumaufnahme und -ausscheidung

Der tägliche Zufuhrbedarf an Calcium zur Deckung der obligaten Verluste beträgt ca. 0,8 g für Erwachsene und bis zu 1,5 g bei Kindern und Schwangeren bzw. Stillenden. Davon wird aber nur etwa ein Drittel im Darm resorbiert, der Rest geht mit dem Stuhl verloren. Die Gesamtplasmakonzentration beträgt 2,5 mmol/l, wovon über die Hälfte an Protein gebunden ist. Nur das ionisierte Calcium wird glomerulär frei filtriert und anschließend in den proximalen Tubuli, Henle-Schleifen und distalen Tubuli zu 99% wieder resorbiert. Zwischen 150

Tab. 12.2 Gehalt und Konzentration wichtiger Elektrolyte.

		Na^+	K^+	Ca^{2+}	Mg^{2+}	Cl^-	HCO_3^-	SO_4^{2-}	PO_4^{2-}
Gehalt [mmol/kgKG]		60	47	400	15	33	12		
Konzentration [mmol/l]	intrazellulär	ca. 10	160	< 0,001	15	8	10	10	65
	extrazellulär	142	4,5	1,3	0,7	115	25	0,5	1

und 450 mg Calcium pro Tag werden normalerweise mit dem Urin ausgeschieden.

Geringe Änderungen der Ca^{2+}-Konzentration haben vielerorts große Signalwirkungen (z. B. Bioelektrizität, Muskelkontraktion, Blutgerinnung, Sekretionsvorgänge). Es ist daher verständlich, dass die Regulation der extrazellulären Ca^{2+}-Konzentration sehr präzise über mehrfach ineinandergreifende Mechanismen abgesichert ist. Daran sind hauptsächlich 3 Hormone beteiligt:

- Parathyrin (Parathormon, PTH) aus den Nebenschilddrüsen,
- Calcitonin aus den C-Zellen der Schilddrüse,
- Calcitriol (Vitamin-D-Hormon).

Ihr komplexes Zusammenspiel lässt sich folgendermaßen zusammenfassen (➔ Abb. 12.9):

- Ein Abfall der Calciumkonzentration aktiviert die Sekretion von PTH und (indirekt) von Vitamin-D-Hormon und hemmt die Sekretion von Calcitonin.
- Ein Anstieg der Calciumkonzentration stimuliert die Sekretion von Calcitonin und hemmt die Freisetzung von PTH.

Hypokalzämie

Parathyrin Wichtig ist vor allem, dass ein Absinken der Ca^{2+}-Konzentration im Plasma möglichst verhindert bzw. schnell wieder ausgeglichen wird. Das bei einem Abfall der Plasmacalciumkonzentration freigesetzte PTH hat 3 Hauptwirkungen (➔ Abb. 12.10):

- Es mobilisiert Calciumphosphat aus den Knochen,
- es steigert die Ca^{2+}-Resorption in der Henle-Schleife bei gleichzeitiger starker Hemmung der Phosphatresorption im proximalen Tubulus,
- es stimuliert die Bildung von Calcitriol (1,25-Dihydroxycholecalciferol) im proximalen Tubulus.

Durch die erstgenannten Wirkungen wird die Konzentration an ionisiertem Ca^{2+} im Blut schnell wieder erhöht, wobei der Gefahr einer Ausfällung des mobilisierten Calciumphosphats außerhalb des Knochens durch die gesteigerte renale Phosphatausscheidung begegnet wird. Die Wirkung von PTH hält aber nur kurz an (Halbwertszeit 20 Minuten) und reicht nicht aus, um einen bestehenden Ca^{2+}-Mangel wieder auszugleichen.

MERKE

Parathyrin fördert alle Prozesse, die Calcium ins Blut befördern, und erhöht damit die Plasmacalciumkonzentration.

Calcitriol Den Ausgleich eines bestehenden Ca^{2+}-Mangels übernimmt das Calcitriol. Es besitzt zwar selbst nur eine Halbwertszeit von mehreren Stunden, hat aber eine um ein Vielfaches verlängerte Wirkungszeit durch die Induktion von **Kalbindin** im Darmepithel, einem Ca^{2+}-bindenden und -transportierenden Protein. Von dem mit der Nahrung aufgenommenen Ca^{2+} wird meist nur ein Teil im Darm resorbiert, der Rest geht mit dem Kot verloren. Unter der langfristigen Calcitriolwirkung ist das Ca^{2+}-Angebot besser ausnutzbar. Calcitriol hat aber auch eine resorptionssteigernde Wirkung in der Henle-Schleife, sodass vermehrt aufgenommenes Ca^{2+} nicht gleich wieder über die Niere verloren gehen kann. Langfristig sorgt D-Hormon auch dafür, dass $CaPO_4$ wieder in den Knochen eingebaut wird (➔ Abb. 12.10).

Calcitonin Die Freisetzung von Calcitonin wird durch einen Anstieg der Plasmacalciumkonzentration stimuliert. Es hat mit 20 Minuten eine gleich kurze biologische Halbwertszeit wie PTH, ist aber sehr viel schwächer wirksam. Calcitonin senkt die Ca^{2+}-Konzentration im Plasma, indem es den $CaPO_4$-Einbau in den Knochen fördert und die Ca^{2+}-Resorption aus dem Darm hemmt (➔ Abb. 12.10). Seine Wirkung auf die Niere, wo es die Resorption in der Henle-Schleife fördert, im distalen Nephron aber hemmt, scheint für die Regulation des Ca^{2+}-Haushalts kaum eine Bedeutung zu haben.

Klinik

Tetanie Von Bedeutung ist, dass Calcium im Blutplasma nur etwa zur Hälfte ionisiert vorliegt und der andere Teil an Plasmaproteine gebunden ist. Diese Bindung ist zudem pH-abhängig und nimmt bei sinkender H^+-Konzentration zu. Eine Alkalose kann daher zu einer Hypokalzämie führen, die sich mit einer gesteigerten Erregbarkeit von Nerven und Muskeln auswirkt. Die Folge sind unwillkürlich auftretende Muskelspasmen (Tetanie). Auch eine hormonell (PTH-Mangel) bedingte Hypokalzämie führt zur Tetanie.

Hyperkalzämie

Eine Erhöhung der Ca^{2+}-Konzentration im Plasma (Hyperkalzämie) ist infolge der schon primär begrenzten Resorptionsfähigkeit des Darms für Ca^{2+} ein eher seltenes Vorkommnis. Da bei erhöhtem Ca^{2+}-Spiegel im Plasma der Stimulus zur PTH-Freisetzung entfällt und damit auch die Calcitriolproduktion der Niere sistiert, wird sowohl der Nachschub aus dem Darm gedrosselt als auch die Ca^{2+}-Ausscheidung durch die Niere erhöht, bis die Ca^{2+}-Konzentration im Extrazellulärraum so weit abgesunken ist, dass sie wieder in den Regulationsbereich des PTH gelangt.

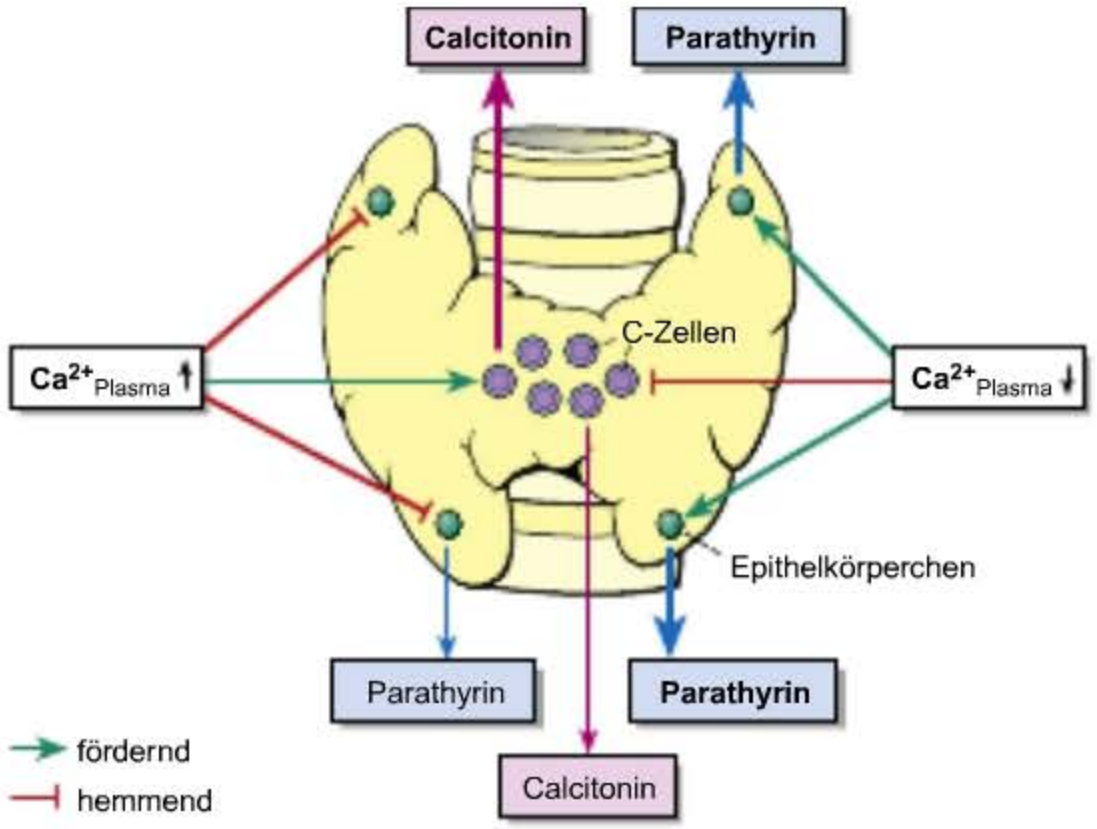


Abb. 12.9 Regulation der PTH- und Calcitoninfreisetzung durch die Plasmacalciumkonzentration. Ein Abfall der Plasmacalciumkonzentration (rechter Bildteil) stimuliert die PTH-Freisetzung aus den Nebenschilddrüsen und hemmt die Calcitoninfreisetzung aus den C-Zellen der Schilddrüse. Ein Anstieg der Plasmacalciumkonzentration hemmt die PTH-Freisetzung und stimuliert die Calcitoninfreisetzung.

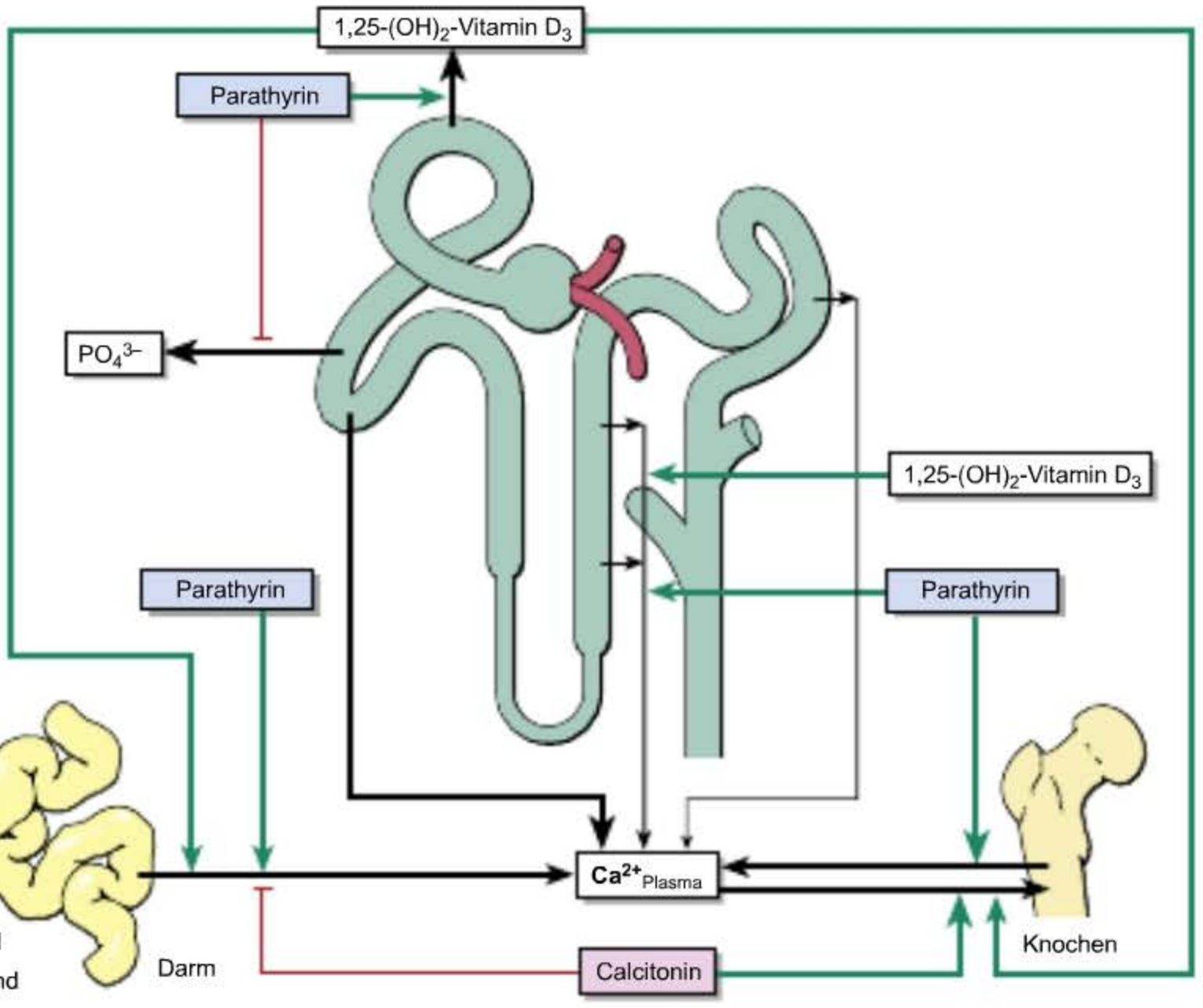


Abb. 12.10 Regulation des Calciumhaushalts. Die Plasmacalciumkonzentration wird durch die enterale Calciumresorption, durch die renale Calciumausscheidung sowie durch Calciumaufnahme in die bzw. Calciumfreisetzung aus den Knochen bestimmt. Die Plasmacalciumkonzentration wird durch drei Hormone, Parathyrin, Calcitonin und Vitamin D_3, reguliert. Aktives Vitamin D_3 wird in den proximalen Tubuli der Niere gebildet. Vitamin D_3 erleichtert die Calciumresorption in den dicken aufsteigenden Henle-Schleifen und im Darm sowie den Calciumphosphatumsatz im Knochen. PTH stimuliert die Calciumresorption in der Niere und im Darm und aktiviert die Calciumphosphatfreisetzung aus den Knochen. Gleichzeitig stimuliert PTH die renale Bildung von Vitamin D_3 und hemmt die renale Phosphatresorption. In der Summe bewirkt PTH damit einen Anstieg der Plasmacalciumkonzentration. Calcitonin stimuliert an erster Stelle den Calciumphosphateinbau in die Knochen und hemmt die enterale Calciumresorption (die Wirkungen an der Niere sind nicht eingezeichnet), bewirkt also in der Summe einen Abfall der Plasmacalciumkonzentration.

12.4.4 Regulation des Magnesiumhaushalts

Magnesium ist wie Kalium ein vorwiegend intrazellulär gelegenes Kation. Es ist dort für die Funktion einer größeren Anzahl von Enzymen notwendig, wie ATPasen, Adenylatcyclasen, DNA-Polymerasen u. a. Besonders wichtig ist ein ausreichender Magnesiumgehalt im Herzmuskel (s. u.).

Magnesiumaufnahme und -ausscheidung

Als vorwiegend in den Zellen befindliche Substanz wird Magnesium – wie Kalium – überwiegend mit zellreicher Nahrung zugeführt. Magnesium wird im Darm ähnlich wie Ca^{2+} nur langsam resorbiert, wobei normalerweise zwei Drittel des mit der Nahrung aufgenommenen Magnesiums unresorbiert im Kot zurückbleiben. Die enterale Resorption ist durch D-Hormon, Parathormon und Somatotropin steigerbar. Unter Calcitonin und Aldosteron ist sie eingeschränkt. Auf die renale Magnesiumresorption (➤ Kap. 10.5.5) wirken Calcitriol fördernd und Calcitonin hemmend.

Magnesiummangel

Magnesium reguliert am Herzmuskel zum einen die Aktivität der Myosin-ATPase und damit den Kontraktionsablauf. Zum anderen stimuliert es die Na^+-K^+-ATPase der Zellmembranen und sichert die notwendige Akkumulation von K^+ in den Zellen. Dementsprechend führt ein Magnesiummangel zu einem zellulären K^+-Mangel mit der Gefahr von Störungen in der Erregungsbildung und -fortleitung sowie der Kontraktionskraft des Herzens.

12.5 Störungen der Salz-Wasser-Bilanz

Zur Orientierung

Wenn Wasser- und Elektrolytverluste nicht unmittelbar ersetzt werden können oder wenn die Regulationsmechanismen nicht angemessen funktionieren, kann es zu generalisierten Störungen kommen, die sich nach Ursache und Erscheinungsbild typisch voneinander abgrenzen lassen.

Während die Menge osmotisch wirksamer Substanzen in den Zellen nur wenig veränderbar ist, kann der osmotische Bestand in der Extrazellulärflüssigkeit, der weitgehend durch Kochsalz bestimmt ist, relativ stark schwanken, wenn die Kochsalzbilanz gestört ist. Da sich Wasser andererseits jeweils rasch so verteilt, dass zwischen Extra- und Intrazellulärraum ein osmotischer Ausgleich hergestellt wird, führt ein Mangel oder Überschuss an Kochsalz und/oder Wasser zu typischen generalisierten Störungen.

MERKE

Bei der Einteilung der Störungen geht man von der osmotischen Normalkonzentration im Extrazellulärraum von ca. 290 mosmol/l aus, die als **Isotonie** bezeichnet wird.

Niedriger liegende Werte der Osmolarität werden als **hypoton,** höher liegende als **hyperton** eingestuft. Geht mehr Wasser verloren, als aufgenommen wird, dann liegt eine negative Wasserbilanz vor mit einer **Dehydratation.** Eine Zunahme des Wasservolumens im Körper, eine positive Wasserbilanz, führt zum Zustand der **Hyperhydratation.** Aus der Kombination dieser Einteilungskriterien lassen sich sechs Störungsbilder abgrenzen (➤ Tab. 12.3).

12.5.1 Isotone Hydratationsstörungen

Am häufigsten kommen isotone Hydratationsstörungen vor. Da sich hierbei nur das Volumen des EZR ändert, dessen osmotische Konzentration aber gleich bleibt, entsteht keine osmotische Differenz zum IZR. Daher bleibt das Volumen des IZR konstant (➤ Tab. 12.3).

Isotone Dehydratation

Sie tritt auf bei Verlust von extrazellulärer Flüssigkeit (Blutungen, Austritt von interstitieller Flüssigkeit und Plasma bei großflächigen Verbrennungen) oder bei übermäßigem Verlust von transzellulärer Flüssigkeit (Durchfall, Erbrechen, Schwitzen eines nicht Hitzeadaptierten, stark wirkende Diuretika).

Tab. 12.3 Störungen der Salz-Wasser-Bilanz. EZV = Extrazellulärvolumen, IZV = Intrazellulärvolumen, c_{osmol} = Osmolarität des Extra- und Intrazellulärraums.

Störung	Mögliche Ursache	EZV	IZV	c_{osmol}
isotone Dehydratation	Blutverlust	↓ ↓	normal	normal
isotone Hyperhydratation	Aszites, Ödeme	↑ ↑	normal	normal
hypotone Dehydratation	Wasserzufuhr nach isotonen Volumenverlusten	↓	↑	↓
hypotone Hyperhydratation	Wasserzufuhr bei Nierenversagen, exzessive Wasserzufuhr	↑	↑	↓
hypertone Dehydratation	Schwitzen, Diabetes insipidus	↓	↓	↑
hypertone Hyperhydratation	Trinken von Salzwasser (Schiffbrüchige)	↑	↓	↑

Klinik

Hypovolämie Der Mangel an Plasmavolumen (Hypovolämie) kann zu Störungen der Kreislauffunktion führen mit Tachykardie, Blutdruckabfall und Kollapsneigung. Letztlich ist auch ein Volumenmangelschock möglich.

Isotone Hyperhydratation

Sie wird durch eine Retention von Wasser und Kochsalz im gleichen Verhältnis hervorgerufen. Es kommt zu einer Ausweitung des Extrazellulärraums mit Erhöhung des Plasmavolumens (Hypervolämie) und des interstitiellen Volumens (generalisierte Ödeme).

Ursache kann eine Rechtsherzinsuffizienz sein mit Anstieg des Venendrucks oder eine Leberzirrhose mit portalem Hochdruck und Abnahme des onkotischen Drucks. Gleiche Symptome treten aber auch bei einer Störung der Natriumausscheidung (z. B. bei Niereninsuffizienz, Hyperaldosteronismus) auf, da dann ebenfalls Wasser in isotonem Verhältnis zurückgehalten wird.

12.5.2 Hypotone Hydratationsstörungen

Diese Art der Störung kommt zustande, wenn Wasser im Überschuss aufgenommen wird, die Wasserausscheidung über die Niere aber nicht in ausreichendem Maße möglich ist. In der Folge sinkt der osmotische Druck im Extrazellulärraum. Der osmotische Druckunterschied zwischen Extra- und Intrazellulärraum treibt dann Wasser in die Zellen und lässt diese anschwellen (➤ Tab. 12.3).

Klinik

Hirndruckzeichen Kritische Symptome machen sich dabei vornehmlich vom Gehirn her bemerkbar, wo die Zellschwellung zu erhöhtem Hirndruck führt, mit Kopfschmerzen, Erbrechen, Apathie, Bewusstseinstrübungen bis hin zu Krämpfen und Koma.

Hypotone Dehydratation

Sie kann auftreten, wenn es nach isotonen Volumenverlusten zu einem Schockzustand mit hypovolämischem Durst gekommen ist und dieser durch Trinken von Wasser ausgeglichen wird. Durch die Hierarchie der Regulationsschritte (➤ Kap. 12.3.2) dominiert zunächst die Volumenkonservierung. Es wird also erst das Extrazellulärvolumen und mit ihm das Gefäßvolumen wieder aufgefüllt, um den Blutdruck zu stabilisieren. Dabei muss in Kauf genommen werden, dass durch den osmotischen Druckunterschied Wasser in den Intrazellulärraum läuft und zur Zellschwellung führt (➤ Tab. 12.3).

Erst wenn Herz-, Kreislauf- und Nierenfunktion wieder ausreichend funktionstüchtig sind, kann die Osmoregulation zum Zuge kommen und überschüssiges Wasser renal eliminieren.

Hypotone Hyperhydratation

Ist die renale Wasserausscheidung gestört (z. B. bei schwerer Herzinsuffizienz oder Nierenversagen), führt Wasserzufuhr (Trinken, Infusion hypotoner Lösungen) zur Wasserintoxikation mit den oben beschriebenen Hirndrucksymptomen (➤ Tab. 12.3).

Es ist zu beachten, dass unter diesen Umständen auch die Infusion einer isotonen Glucoselösung zu hypotonen Störungen führt, da die Glucose verstoffwechselt wird, ohne dass das Lösungswasser eliminiert werden kann.

12.5.3 Hypertone Hydratationsstörungen

Hier führt ein erhöhter osmotischer Druck im Extrazellulärraum zu einem Wasserentzug aus dem Intrazellulärraum (➤ Tab. 12.3).

Klinik

Zelluläre Entwässerung Die Folgen der zellulären Entwässerung äußern sich in vermindertem Speichelfluss, vermindertem Hautturgor, trockenen Schleimhäuten und Temperaturanstieg.

Hypertone Dehydratation

Sie ist immer dann zu erwarten, wenn allein Wasser verloren geht. Das ist z. B. bei Diabetes insipidus infolge ADH-Mangels der Fall oder bei starkem Schwitzen eines Hitzeadaptierten, wenn unter Aldosteronwirkung ein Na^+-armer Schweiß ausgeschieden wird. Eine solche Störung findet sich aber auch typischerweise bei Extremhöhenbergsteigern. Infolge zerebralen O_2-Mangels spricht der Durstmechanismus nicht mehr ausreichend an, sodass zu wenig getrunken wird. Außerdem gehen durch Hyperventilation in der kalten und trockenen Luft größere Wassermengen über die Lungen verloren.

Hypertone Hyperhydratation

Diese Störung ist recht selten, kann aber z. B. beobachtet werden, wenn Schiffbrüchige auf dem Ozean das hypertone Meerwasser trinken. Da die Salzkonzentration des Meerwassers (450 mmol/l) höher ist als die NaCl-Konzentration, die maximal im Harn eingestellt werden kann (200 mmol/l), muss zur Ausscheidung des Salzüberschusses körpereigenes Wasser herangezogen werden. Die hypertone Hyperhydratation würde in dem angeführten Beispiel dann schnell in eine hypertone Dehydratation übergehen.

12.6 Ausblick

Renal bedingte Fehlregulationen im Wasser- und Elektrolythaushalt des Körpers, vor allem des Natriumhaushalts, werden als wichtige Ursachen für die Entstehung von Bluthochdruck angesehen. Die diesen Fehlregulationen zugrunde liegenden Funktionsdefekte sind heute erst in den Ansätzen verstanden und werden derzeit intensiv beforscht. Ihre Aufklärung wird wesentlich zum Verständnis wie zur Entwicklung einer kausalen Therapie dieser häufigen Erkrankung beitragen.

ZUSAMMENFASSUNG

Wasserhaushalt
Der Wassergehalt des Körpers steht zwar in Proportion zum Körpergewicht, hängt dabei aber noch vom geschlechts-, ernährungs- und altersbedingten Fettanteil ab. Die Wasserräume des Körpers setzen sich aus dem IZR und dem EZR zusammen, Letzterer besteht wiederum aus einem interstitiellen, transzellulären und intravasalen Raum. Das Hormon ADH reguliert über die renale Wasserresorption und durch Steuerung des Trinkverhaltens entscheidend den Wasserhaushalt des Körpers. Die ADH-Freisetzung wird hauptsächlich von der Osmolarität und dem Gesamtvolumen der EZR-Flüssigkeit bestimmt.

Kochsalzhaushalt
Da Natrium das quantitativ bedeutsamste Ion des EZR ist, führen Änderungen im Gesamtnatriumbestand des Körpers aus osmotischen Gründen zu gleichsinnigen Änderungen des EZR in Form von Hypo- bzw. Hypervolämie. Der Körper regelt seinen Natriumhaushalt hauptsächlich über die Erfassung des EZR-Volumens durch den Füllungszustand des Hoch- und Niederdrucksystems. Diese Information bestimmt wesentlich die Aktivität des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems wie auch die Freisetzung des ANP, welche antagonistisch die renale Natriumausscheidung regeln.

Kaliumhaushalt
Kalium ist das mengenmäßig dominierende Ion des IZR. Weil der Mensch mit der Nahrung wesentlich mehr Kalium aufnimmt, als er verliert, muss Kalium regulierbar über die Nieren ausgeschieden werden. Die renale Kaliumausscheidung wird über Aldosteron und die Harnflussrate bestimmt. Weiterhin nimmt auch der Säure-Basen-Haushalt des Körpers noch wesentlichen Einfluss auf die renale Kaliumausscheidung.

Calciumphosphathaushalt
Der Calciumphosphathaushalt ist nicht nur mit dem Skelettsystem eng verbunden, sondern auch mit der Aufrechterhaltung vieler zellulärer Funktionen. Hormonell wird die extrazelluläre Calciumkonzentration durch Parathyrin, Calcitriol und Calcitonin reguliert, welche an der Darmmukosa, den Nierentubuli und den Knochen angreifen. Das Parathyrin aus den Nebenschilddrüsen wird bei einem Abfall der Konzentration des ionisierten Calciums im Plasma freigesetzt und erhöht die Calciumkonzentration durch die verstärkte intestinale und renale Resorption von Calcium bei gleichzeitig verringerter tubulärer Resorption von Phosphat. Calcitriol fördert die Calciumresorption im Intestinaltrakt und erleichtert die Wirkung von Parathormon am Knochen. Das Calcitonin aus den C-Zellen der Schilddrüse senkt die extrazelluläre Konzentration an freiem Calcium.

Magnesiumhaushalt
Magnesium findet sich vorwiegend in den Zellen und ist insbesondere für die Herzmuskulatur wichtig. Die enterale Magnesiumresorption ist durch Vitamin D_3, Parathyrin und Somatotropin steigerbar. Unter Calcitonin und Aldosteron ist sie eingeschränkt. Auf die renale Magnesiumresorption wirkt Calcitriol fördernd und Calcitonin hemmend.

Störungen der Salz-Wasser-Bilanz
Bei den Störungen der Salz-Wasser-Bilanz handelt es sich um 6 generalisierte Störungen, die sich gut voneinander abgrenzen lassen. Dabei werden die osmotische Normalkonzentration im Extrazellulärraum (290 mosmol/l) und ihre Abweichungen berücksichtigt und mit der jeweiligen Wasserbilanz kombiniert. Damit lassen sich isotone De- und Hyperhydratation, hypotone De- und Hyperhydratation und hypertone De- und Hyperhydratation unterscheiden.

Fragen

1 Welche Parameter regulieren die ADH-Freisetzung aus dem Hypophysenhinterlappen?
Denken Sie bei der Beantwortung an:
- Osmolarität der Extrazellulärflüssigkeit,
- Blutvolumen,
- arteriellen Blutdruck.

2 Welche Hormone regulieren die Plasmacalciumkonzentration?
Denken Sie bei der Beantwortung an:
- Parathormon,
- Calcitriol,
- Calcitonin.

3 Welche Rolle spielt das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS) für den Natriumhaushalt?
Denken Sie bei der Beantwortung an:
- Salzeinsparung durch Angiotensin II,
- verstärkte renale Resorption durch Angiotensin II und Aldosteron.

4 Welche Rolle spielt das atriale natriuretische Peptid (ANP) für den Natriumhaushalt?
Denken Sie bei der Beantwortung an:
- Salzausscheidung und Salzresorption,
- Renin-Angiotensin-Aldosteron-System.

5 Welche Rolle spielt Aldosteron für den Kaliumhaushalt?
Denken Sie bei der Beantwortung an:
- Anregung der Aldosteronproduktion,
- Aldosteronwirkung auf die Natriumresorption und dadurch vermittelte indirekte Wirkung.

6 Welche Wasserräume lassen sich im Körper unterscheiden?
Denken Sie bei der Beantwortung an:
- Intrazellulärraum,
- Extrazellulärraum mit Aufteilung.

161 IMPP-Fragen

KAPITEL

13 Magen-Darm-Trakt

E.G. Berger, J. Biber

13.1 Motilität 546
13.1.1 Allgemeine Prinzipien der Motorik des Magen-Darm-Trakts 546
13.1.2 Nahrungsaufnahme 546
13.1.3 Magen 548
13.1.4 Dünndarm 548
13.1.5 Kolon 550

13.2 Sekretion 550
13.2.1 Allgemeine Funktion 550
13.2.2 Mechanismen der Sekretion 551

13.3 Regulation der Magen-Darm-Funktionen . . 559
13.3.1 Mechanismen der Regulation 559
13.3.2 Phasen der Regulation 563
13.3.3 Regulation des intestinalen Blutflusses 565

13.4 Verdauung 565
13.4.1 Kohlenhydrate 565
13.4.2 Proteine/Peptide 565
13.4.3 Fette 566

13.5 Absorption 567
13.5.1 Allgemeine Prinzipien 568
13.5.2 Resorption von NaCl, K^+ und Bicarbonat 571
13.5.3 Absorption verschiedener Nährstoffe 574

13.6 Mikroorganismen im Gastrointestinaltrakt 579

13.7 Darmimmunsystem 579
13.7.1 Grundlage des Darmimmunsystems 579
13.7.2 Orale Antigene 580
13.7.3 Immunantwort 580
13.7.4 Passive Immunisierung 580

13.8 Ausblick 580

Kasuistik

Nora ist 48 Jahre alt und Mutter dreier gesunder, erwachsener Kinder. Sie hat immer schon gut und gern gegessen und ist daher etwas korpulent. Ihre Lieblingsspeise ist Schwarzwälder Kirschtorte, für die sie regelmäßig alles stehen und liegen lässt. In den letzten Monaten war es jedoch ausgerechnet dieser Lieblingskuchen, der ihr zur Last wurde: Immer häufiger hatte sie, kurz nachdem sie die Torte gegessen hatte, stechende Bauchschmerzen, manchmal plagte sie regelrecht Übelkeit.

Heute ist es wieder so weit. Schon beim zweiten Stück Torte wird ihr übel, sie bekommt Bauchschmerzen, die immer stärker und dann sogar krampfartig werden. Der Hauptschmerzpunkt liegt wie immer unter dem rechten Rippenbogen, diesmal strahlen die Schmerzen aber auch in die rechte Schulter aus. Wellenförmig geht es Nora besser und schlechter – schließlich wird es so schlimm, dass ihr Ehemann sie zur Notfallaufnahme ins Krankenhaus bringt. Bei der Ankunft muss sich Nora übergeben und kann Dr. Schmidt, dem Aufnahmearzt, wegen ihrer Bauchkrämpfe kaum antworten. So ist es ihr Ehemann, der erklärt, wie es zu der jetzigen Situation gekommen ist.

Dr. Schmidt untersucht seine neue Patientin – er findet eine kreislaufkompensierte, etwas übergewichtige Frau in sonst gutem Allgemein- und sehr gutem Ernährungszustand – und stellt eine deutliche Druckdolenz am rechten Rippenbogen fest, die sich beim Einatmen verstärkt. Auffällig sind die gelblich verfärbten Skleren. Er verordnet Nora 0,5 mg Atropin subkutan, worauf es ihr schnell besser geht. „Sie haben sehr wahrscheinlich eine Gallensteinkolik", erklärt Dr. Schmidt dann und nimmt Nora stationär auf. Bei der weiteren Diagnostik bestätigt sich dieser Verdacht, sonographisch wird eine mit Steinen prall gefüllte Gallenblase festgestellt.

Die Gallenblase wird nach einigen Tagen laparoskopisch entfernt, und die Patientin kann nach weiteren drei Tagen beschwerdefrei entlassen werden. „Kann ich denn jetzt wieder alles essen?", will Nora von ihrem Stationsarzt wissen. „Sie können im Prinzip so weitermachen wie bisher", antwortet dieser daraufhin, „aber bedenken Sie bitte, dass wir Sie eigentlich nur symptomatisch behandelt haben, dass aber die Ursache Ihrer Erkrankung immer noch bei Ihnen liegt."

13

Zur Orientierung

Der Magen-Darm-Trakt dient der Aufnahme, Zerkleinerung, Verdauung und Absorption der Nahrungsmittel. Der Beginn der Nahrungsaufnahme – das Essen – und auch ihr Ende – die Defäkation – sind der willkürlichen Motorik unterstellt. Der Transport des Nahrungsbreis durch den Magen-Darm-Trakt, die Sekretion der Verdauungssäfte, die Verdauung und Absorption der Nahrungsstoffe werden autonom gesteuert, und diese autonomen Vorgänge bilden funktionell eine Einheit. Motorik und Sekretion der Magen-Darm-Tätigkeit werden durch neurogene und humorale Einflüsse gesteuert.

13.1 Motilität

Zur Orientierung

Die Motilität des Magen-Darm-Trakts dient der Zerkleinerung der Nahrung und dem Transport des Speisebreis (Chymus) in aboraler Richtung sowie dessen Durchmischung im Magen und Dünndarm. Kauen und der Beginn des Schluckakts unterstehen der willkürlichen Motorik, während alle weiteren Bewegungen durch das Darmnervensystem gesteuert werden. Dieses ist dem autonomen Nervensystem und einer Vielzahl neurohumoraler Faktoren unterstellt. Zwischen den Mahlzeiten besteht nur eine geringe motorische Aktivität in Form von „Hunger"-Kontraktionen im Magen und wiederkehrenden Kontraktionswellen im Dünndarm. Nach Füllung sorgen starke peristaltische Kontraktionen im Magen für die Durchmischung und Entleerung. Im Dünndarm wird der Chymus weiter durchmischt und peristaltisch dem Kolon zugeführt, wo er zum Stuhl eingedickt wird. Im Kolon sorgen sporadische Massenbewegungen für die Stuhlentleerung, welche willkürlich gesteuert wird und reflektorisch abläuft.

13.1.1 Allgemeine Prinzipien der Motorik des Magen-Darm-Trakts

Die Motorik des Magen-Darm-Trakts wird mit Ausnahme der Nahrungsaufnahme und der Defäkation unwillkürlich gesteuert. Sie schiebt den Nahrungsbrei langsam vorwärts und durchmischt ihn mit den Verdauungssekreten.

Anatomische Grundlage Die anatomische Grundlage dieser Transport- und Mischbewegungen ist die glatte Muskulatur, die an der Außenwand des Darms in Längsrichtung (longitudinal) und darunter ringförmig (zirkulär) angeordnet ist. Einer dünnen Muskelschicht, der Muscularis mucosae, ist zum Lumen hin die Schleimhaut zottenartig aufgesetzt. Einzelne Muskelzellen erstrecken sich in den Zotten bis zur Basalmembran. Sogar die einzelnen Mikrovilli der Darmmukosazellen enthalten kontraktile Proteine.

Enterisches Nervensystem Die Peristaltik ist im gesamten Magen-Darm-Trakt das elementare Bewegungsmuster, das den Vorschub des Speisebreis (Chymus) gewährleistet. Sie wird nur im oralen Drittel des Ösophagus zentral-reflektorisch gesteuert. Neural wird sie über das in die Darmmuskulatur eingeflochtene **e**nterische **N**ervens**y**stem (ENS) reguliert. Das ENS wird im ➤ Kapitel 18.1.2 eingehend dargestellt.

MERKE

Intrinsische Innervierung erfolgt über die Plexus myentericus und submucosus, extrinsische Innervierung über Parasympathikus und Sympathikus.

13.1.2 Nahrungsaufnahme

Kauen

Das sowohl willkürlich als auch reflektorisch gesteuerte Kauen zerkleinert feste Nahrung und durchmischt sie mit Speichel. Dies fördert die Gleitfähigkeit des Bissens (Bolus) und damit das Schlucken. Durch die Oberflächenvergrößerung der zerkauten Nahrungsmittel werden ihr enzymatischer Abbau und die Wahrnehmung des Geschmacks erleichtert (➤ Kap. 3.6).

Schlucken

Der Schluckakt wird willentlich oder reflektorisch eingeleitet, indem die Zunge den Nahrungsbolus zum Racheneingang schiebt. Dies löst propriozeptive und taktile **Afferenzen** aus, die vorwiegend vom N. laryngeus superior zum Nucleus tractus solitarii und zum Nucleus ambiguus geleitet werden. In einer nicht klar abgrenzbaren Region des Hirnstamms („Schluckzentrum") entsteht dann der Schluckreflex. Dieser umfasst die koordinierte Innervation von über 25 Muskeln im Oropharynx, Larynx und Ösophagus.

Efferente Impulse gehen über die Hirnnerven V_1, VII und XII zur Muskulatur des Gaumens. Sie bewirken folgende – reflektorisch koordinierte – Vorgänge, die als oropharyngeale Phase bezeichnet werden: Mundverschluss, Atemstillstand, Glottisverschluss durch Zurückklappen der Epiglottis und Verschluss des weichen Gaumens gegen den Nasopharynx durch Anheben des Gaumensegels und Vorwölbung des Passavant-Ringwulstes (➤ Abb. 13.1).

Motorik des Ösophagus

Ösophagusmuskulatur und ihre Innervierung Im oberen Drittel ist die Muskulatur des Ösophagus quergestreift, im unteren Drittel glatt. Das mittlere Drittel zeigt einen allmählichen Übergang beider Muskeltypen. Dieser Anordnung entsprechen

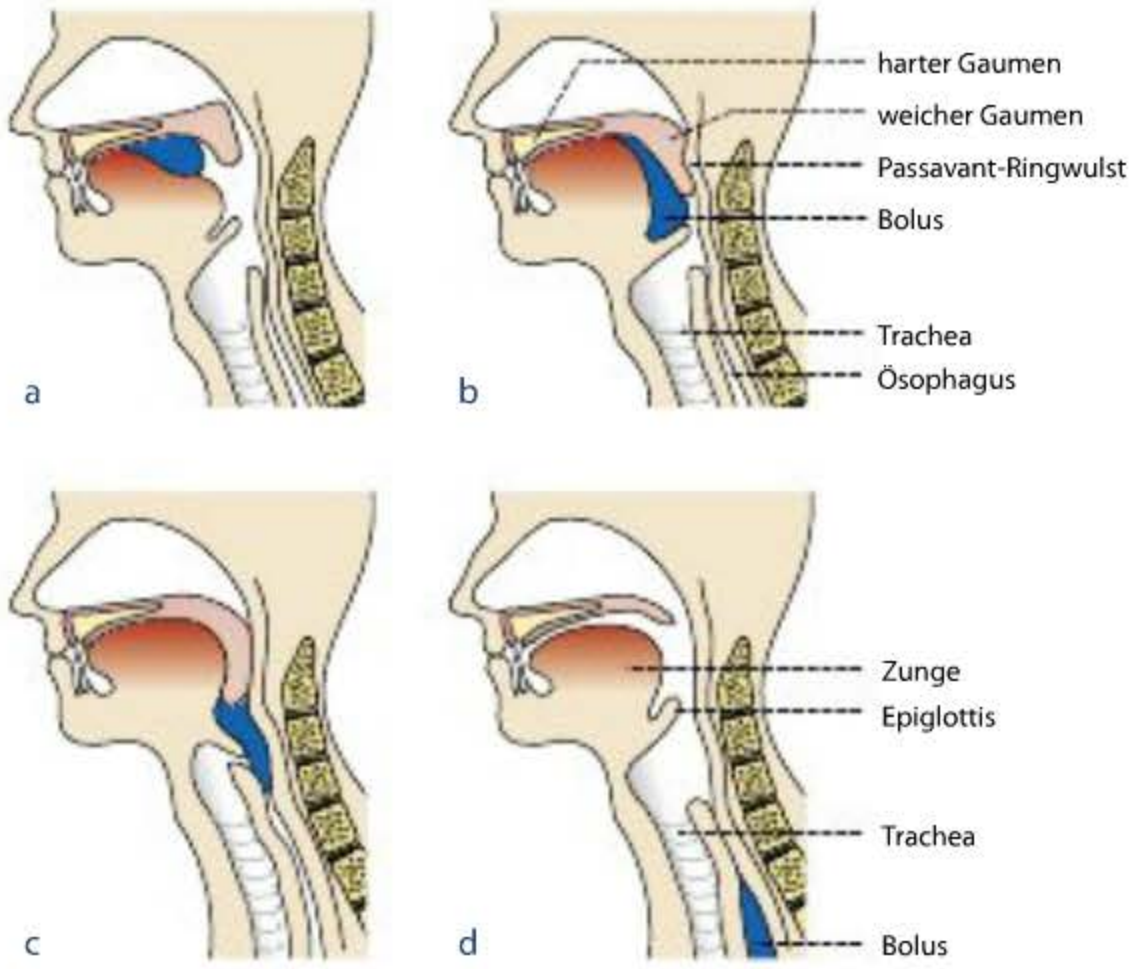


Abb. 13.1 Oropharyngeale Phase [13.1].
a Zurückschieben des Bolus.
b Verschluss des Nasopharynx.
c Zurückklappen der Epiglottis und Verschluss der Trachea.
d Transport des Bolus durch den oberen Ösophagussphinkter.

eine somatomotorische Innervierung des oberen und eine autonome, viszeromotorische Innervation des restlichen Ösophagus. Der myenterische Plexus (s. u.) ist im oberen Drittel nur wenig ausgebildet. Die ausschließlich reflektorische Innervierung der Ösophagusmuskulatur koordiniert den raschen, etwa 10 Sekunden dauernden Transport des Bolus in den Magen.

Peristaltik Man nennt das dabei zu beobachtende Bewegungsmuster Peristaltik. Als **primäre Peristaltik** bezeichnet man die Druckwelle, die als Fortsetzung des willkürlichen Schluckens entsteht. Als **sekundäre Peristaltik** bezeichnet man die Druckwellen, die infolge einer raschen lokalen Wanddehnung durch Fremdkörper oder Ballonsonde auftreten. Sie dient dem Transport stecken gebliebener oder aufgestoßener Nahrungsreste. Die primäre Peristaltik wird vor allem vagal über das Schluckzentrum gesteuert, während die sekundäre Peristaltik zusätzlich durch kurze, nur über den Plexus myentericus vermittelte Reflexbögen unterstützt wird.

MERKE

Peristaltik ist das am Magen-Darm-Trakt zu beobachtende Bewegungsmuster, das aus einer sich in aboraler Richtung fortpflanzenden Druckwelle besteht, der eine Erschlaffungswelle vorausgeht.

Druckverhältnisse im Ösophagus Unmittelbar nach Einleitung des Schluckreflexes erschlafft der obere Ösophagussphinkter, der sonst einen Ruhetonus von 5 kPa (ca. 40 mmHg) aufweist. Damit wird die ösophageale Phase des Schluckaktes eingeleitet (➤ Abb. 13.2). Nach der Passage des Bolus schließt sich der Sphinkter mit einem Tonus, der bis zu dreimal so hoch ist wie der Ruhetonus. Der Bolus wird anschließend aboral transportiert und gelangt durch den bereits relaxierten unteren Ösophagussphinkter in den Magen. Auch dieser Sphinkter erfährt eine postperistaltische Druckerhöhung bis zum zweifachen Wert des Ruhetonus von 10–40 mmHg. Diese vorübergehenden Druckerhöhungen der beiden Sphinkteren verhindern ein Zurückfließen (**Regurgitation** oder **Reflux**) des Bolus.

Den Tonus beeinflussende Faktoren Die Relaxation des unteren Ösophagussphinkters wird durch den N. vagus über einen nichtadrenergen, nichtcholinergen (NANC-)Mechanismus gesteuert, bei dem das vasoaktive intestinale Peptid (VIP) und Stickstoffmonoxid (NO) als Transmitter dienen. Auch humorale Faktoren wie Cholecystokinin, Somatostatin, Glucagon (➤ Tab. 13.5) oder Prostaglandin E_1 setzen den Tonus des unteren Ösophagussphinkters herab.

MERKE

Nahrungsmittel wie Fette, Kaffee und Schokolade beeinflussen den Tonus des unteren Ösophagussphinkters und können somit einen Reflux begünstigen.

Klinik Tonusstörungen des Ösophagus

Herabgesetzter Tonus Ein herabgesetzter Tonus des unteren Ösophagussphinkters kann zum Reflux von saurem Magensaft führen, vor welchem die Ösophagusschleimhaut nicht geschützt ist. Dies bewirkt Sodbrennen und bei längerer Dauer eine Entzündung oder eine Metaplasie des Epithels, d. h. eine Umwandlung der Ösophagus- zur Magenschleimhaut (Barrett-Epithel bei **Refluxösophagitis**).

Erhöhter Tonus Ein erhöhter Tonus des unteren Ösophagussphinkters als Folge eines Verlusts von NOS(NO-Synthase-bzw. stickstoffmonoxidsynthase)-haltigen Neuronen im Plexus führt zur Retention von Nahrungsbrei im Ösophagus und damit zu dessen massiver Ausweitung **(Achalasie).**

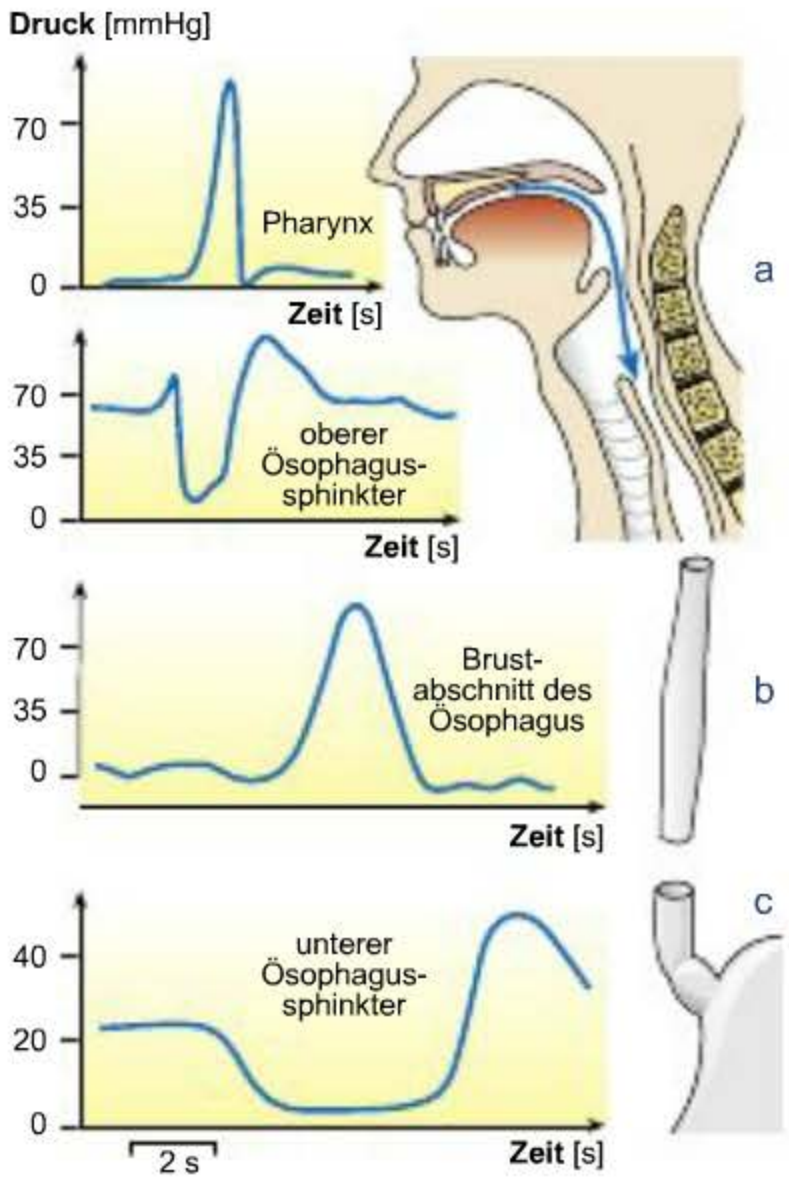


Abb. 13.2 Ösophageale Phase des Schluckens. Intraluminale Druckmessungen (linker Bildteil) bei primärer Peristaltik. An beiden Sphinkteren ist zu beobachten, dass der Tonus nach Beginn des Schluckens zunächst reflektorisch abnimmt und dann (nach Passage des Bolus) deutlich zunimmt [13.2].
a Orales Drittel mit quergestreifter, somatomotorisch innervierter Muskulatur.
b Mittleres Drittel mit gemischt quergestreifter und glatter Muskulatur und überwiegend autonomer Innervierung.
c Kaudales Drittel mit glatter Muskulatur und autonomer Innervierung.

13.1.3 Magen

Interdigestive Phase

Der leere Magen bildet einen plumpen Sack, der ein Volumen von etwa 50 ml aufnimmt.

Peristaltische Kontraktionen In Abständen von 90–120 Minuten treten peristaltische Kontraktionswellen mit einer Frequenz von drei Kontraktionen pro Minute auf, die im oralen Teil des Korpus entstehen und zum Antrum wandern. Diese Phase der motorischen Aktivität dauert etwa 5 Minuten. Diese sog. Hungerkontraktionen verebben anschließend, worauf zunächst eine Ruhephase und dann wieder langsam zunehmende Kontraktionen folgen.

Basaler elektrischer Rhythmus („gastric slow wave") Auch während der Ruhephase lässt sich ein basaler elektrischer Rhythmus (BER) nachweisen. Er entsteht in einer Frequenz von 3 Depolarisationen pro Minute in Schrittmacherzellen. Diese liegen am Übergang des Fundus zum Korpus zwischen der Längs- und Ringmuskulatur. Die Depolarisationen bleiben in der Ruhephase unterschwellig und verursachen keine Kontraktionen.

Myoelektrischer Motorkomplex Durch humorale Faktoren (vorwiegend Motilin; ➤ Tab. 13.5) und vagale Efferenzen werden die Depolarisationen verstärkt, sodass Kontraktionswellen entstehen, die sich im gleichen Rhythmus wie der BER ausbreiten. Man nennt diese motorische Aktivität den myoelektrischen Motorkomplex.

Füllung

Durch die Füllung des Magens wird die Wand im oberen Korpusteil und Fundus gedehnt, was über einen vagovagalen Reflex dazu führt, dass die Magenmuskulatur in dieser Region relaxiert. Man bezeichnet diesen Vorgang als **rezeptive Relaxation.** Sie erlaubt die Füllung des Magens bis zu einem Volumen von 1,5 l ohne Druckerhöhung und wird durch NANC, vermutlich NO und VIP, induziert (➤ Tab. 13.5). Die rezeptive Relaxation wird bereits durch den Schluckreflex eingeleitet und auch durch die Dehnung des Ösophagus ausgelöst.

Entleerung

Nach der Füllung entstehen im mittleren Korpus peristaltische Kontraktionswellen, die den Speisebrei (Chymus) zum Pylorus treiben und mit Magensaft durchmischen. Beim Eintreten des Chymus ins Antrum wird eine Portion von nur etwa 10 ml durch den noch offenen Pyloruskanal ins Duodenum gepresst. Sobald die Kontraktionswelle den Pylorus erreicht hat, schließt sich dieser. Dadurch wird der Chymus zusammengepresst und zurückgeschleudert (Retropulsion; ➤ Abb. 13.3), was seine effiziente Durchmischung und Zerkleinerung gewährleistet. Die Magenentleerung wird durch neurale und humorale Faktoren sowie durch die Beschaffenheit des Chymus reguliert (➤ Kap. 13.3.2).

MERKE

Während Flüssigkeiten entsprechend dem Druckgradienten vom Magen zum Duodenum rasch entleert werden, verbleibt kalorienhaltige breiige Nahrung 1–2 Stunden und feste, fettreiche Nahrung bis zu 5 Stunden im Magen.

13.1.4 Dünndarm

Interdigestive Phase

Kontraktionen Analog zum Magen lassen sich auch im Dünndarm periodisch wiederkehrende Peristaltikwellen beobachten. Diese treten nach einer Ruhephase **(Phase 1)** von 1,5 Stunden auf. Darauf folgen sporadische, ungerichtete Kontraktionen **(Phase 2),** die wenige Minuten bis Stunden dauern können, bis eine ungefähr 10–20 Minuten dauernde Phase peristaltischer Wellen folgt **(Phase 3).** Die Wellenbewegung weist im proxima-

len Duodenum eine Frequenz von 12/min auf. Ihre Geschwindigkeit beträgt 6–8 cm/min. Sowohl Frequenz als auch Geschwindigkeit nehmen in aboraler Richtung ab. Diese Abnahme ist für den aboral gerichteten Transport bedeutsam. Anschließend verebbt die motorische Aktivität bis zur Ruhephase **(Phase 4).**

Basaler elektrischer Rhythmus und myoelektrischer Motorkomplex Intrazelluläre Ableitungen des Ruhepotenzials während der Ruhephase zeigen einen basalen elektrischen Rhythmus („slow waves") mit unterschwelligen Depolarisationen. Aktionspotenziale treten nur phasenweise auf und führen zu der oben beschriebenen interdigestiven Motorik, die auch hier als **myoelektrischer Motorkomplex** (MMC) bezeichnet wird. Man schreibt diesem eine Reinigungsfunktion zu.

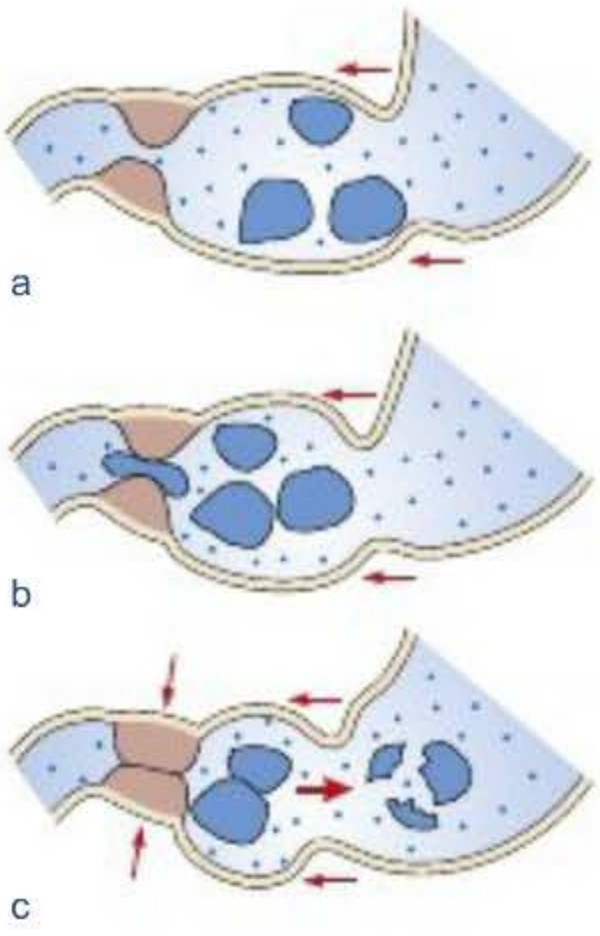


Abb. 13.3 Retropulsion bei der Magenentleerung [13.2].
a Die peristaltische Kontraktionswelle presst bei noch geöffnetem Pylorus den Chymus im Antrum zusammen.
b Eine Portion Chymus (ca. 10 ml) tritt ins Duodenum über.
c Der Pylorus schließt sich, was zur Retropulsion und damit zur Durchmischung und Zermahlung des Chymus führt.

Klinik

Erythromycinwirkung Der myoelektrische Motorkomplex wird vermutlich durch das Peptid Motilin (➤ Tab. 13.5) ausgelöst. Die Motilinrezeptoren lassen sich auch durch das Antibiotikum Erythromycin erregen. Dieses wird daher als Motilinagonist **(Prokinetikum)** zur Anregung der Darmmotorik eingesetzt.

Digestive Phase

Beim Übertritt von Chymus in den Dünndarm treten im betroffenen Darmabschnitt Segmentationsbewegungen und eine begrenzte Peristaltik (➤ Abb. 13.4) auf.

Makroskopische Aktivität Die zirkuläre Muskulatur kontrahiert sich dabei mit einem dem BER entsprechenden Rhythmus etwa eine Minute lang, worauf eine Minute der motorischen Inaktivität folgt **(Minutenrhythmus der Misch- und Segmentationsbewegungen).** Diese Segmentationen werden durch kurze peristaltische Wellen abgelöst, die den Chymus aboral vorschieben.

Mikroskopische Aktivität Zusätzlich zu den makroskopisch feststellbaren Misch- und Propulsionsbewegungen kontrahieren sich auch die Muscularis mucosae, die Muskulatur der Zotten (Villi) und vermutlich auch die einzelnen Mikrovilli des Bürstensaums. Diese stempelartigen Zottenbewegungen durchmischen den Chymus lokal und fördern den transepithelialen Volumenfluss.

Transport ins Zäkum Beim Eintritt des Chymus in den Dünndarm trennen sich feste und flüssige Bestandteile, wobei die flüssigen bereits nach 1,5–2 Stunden ins Zäkum übertreten, der feste Chymus aber etwa 3 und mehr Stunden verweilt. Das terminale Ileum mündet in die Ileozäkalklappe, welche sich ins Lumen des Zäkums vorwölbt und so einen Reflux verhindert.

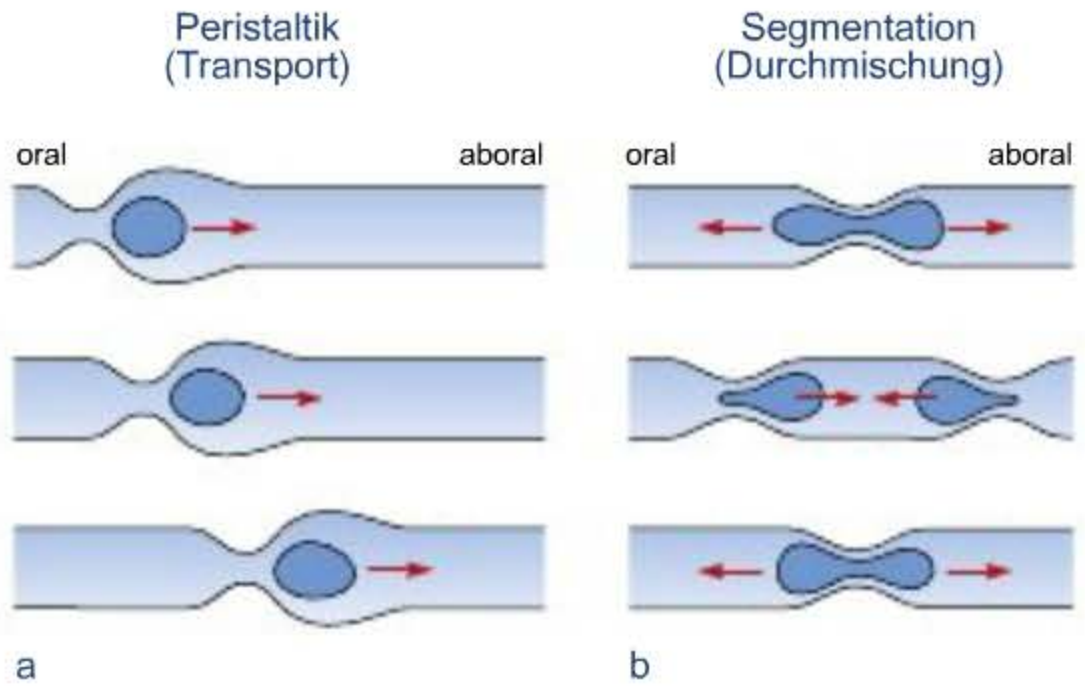


Abb. 13.4 Motilitätsmuster der Dünndarmmuskulatur.
a Die Peristaltik kommt zustande durch eine aborale Relaxation und eine orale Kontraktion der zirkulären Muskulatur, während sich die Längsmuskulatur kontrahiert. Der Transport verläuft immer in aboraler Richtung (Ausnahme: Retroperistaltik beim Erbrechen, ➤ Kap. 18.1.2).
b Segmentationen entstehen durch minutenweise Kontraktionswellen der zirkulären Muskulatur in der Frequenz des basalen elektrischen Rhythmus. Sie bewirken eine effiziente Durchmischung des Chymus.

Pro Tag treten 1–2 l Chymus portionsweise in das Kolon über. Beim Menschen ist ein Sphinktermechanismus am ileozäkalen Übergang nicht mit Sicherheit nachgewiesen worden.

13.1.5 Kolon

Die Motorik des Kolons besteht aus Segmentationsbewegungen, Peristaltik in aboraler Richtung – im Colon ascendens und Colon transversum auch in oraler Richtung (Antiperistaltik) – und der Massenbewegung (Holzknecht).

Segmentation und Peristaltik Die Kontraktion der zirkulären Muskulatur führt zu den im makroskopischen Bild typischen Einschnürungen (Haustrationen), die Ausdruck einer Segmentationsbewegung oder einer langsamen peristaltischen Welle sein können.

Antiperistaltik Sie führt die im proximalen Kolon durch Wasser- und Salzresorption bereits ziemlich eingedickten Fäzes ins Zäkum zurück. Deshalb beträgt die Verweilzeit im Zäkum einige Stunden.

Propulsion Vom Colon transversum und descendens aus wird eine langsame segmentale Propulsion beobachtet, die im Colon sigmoideum oft wieder abnimmt. Auch dort können die Fäzes wieder einige Stunden verbleiben. Insgesamt ist die Kolonpassagezeit sehr variabel und erstreckt sich über 12–48 Stunden.

Massenbewegung Ein- bis dreimal pro Tag tritt eine Massenbewegung auf, die vom mittleren Transversum oder vom Sigmoideum ausgeht und die Fäzes in einigen Sekunden mit einer einzigen peristaltischen Welle zum Rektosigmoideum vorschiebt, was den Defäkationsdrang entstehen lässt. Diese Massenbewegung tritt oft bei Nahrungsaufnahme auf (gastrokolischer Reflex).

Defäkation Bei der Defäkation spielen willkürlich beeinflussbare und reflektorisch gesteuerte Abläufe zusammen. Ihre Steuerung wird im ➤ Kap. 18 beschrieben.

Klinik

Defäkation bei Querschnittsläsionen Nach Querschnittsläsionen oberhalb des Sakralmarks ist eine reflektorische Stuhlentleerung durch Dehnung der Rektalwand möglich, nicht aber, wenn der Plexus pelvinus oder der N. pudendus, die Cauda equina oder das Sakralmark (S_2–S_5) verletzt sind.

Stuhl und Darmgase Neben der Defäkation entlässt der Darm ein variables Volumen an Gas **(Flatus),** das aus den geruchlosen Gasen Stickstoff, Sauerstoff, Kohlendioxid, Wasserstoff und Methan besteht. Übel riechende Gase entstehen durch bakteriellen Abbau von Eiweißen (Schwefelwasserstoff und Methylsulfide). Die Gasentwicklung und damit Blähungen **(Meteorismus)** werden durch den Genuss bestimmter Speisen (Kohl, Bohnen) verstärkt.

Der Stuhl (Fäzes) besteht zu 75% aus Wasser und zu 25% aus festen Bestandteilen. Von diesen entfällt ein Drittel auf Darmbakterien, ein Fünftel auf Calcium und Phosphate sowie Fette. Der Rest besteht aus einem variablen Anteil von unverdaulichen Speiseresten wie Cellulose, abgestoßenen Zellen, Mucus und Verdauungssäften. Das tägliche Stuhlvolumen beträgt etwa 130 ml.

Klinik **Störungen der Darmmotorik**

Obstipation Unter Obstipation bzw. Darmträgheit versteht man eine meist subjektiv empfundene zu geringe Defäkationshäufigkeit mit Völlegefühl, Blähungen und „Mühe" bei der Stuhlentleerung. Dabei handelt es sich häufig nur um eine harmlose Folge einer ballaststoffarmen Ernährung. Allerdings bedürfen Änderungen der Defäkationsfrequenz einer medizinischen Abklärung, da mechanische Hindernisse, aber auch Endokrinopathien zu Darmträgheit führen können.

Ileus Entlässt der Darm kein Gas (und auch keinen Stuhl) mehr, kann dies ein Hinweis auf eine Störung der Darmmotorik sein, z. B. als Folge eines Darmverschlusses (Ileus). Grundsätzlich kann dieser Verschluss durch eine mechanische Enge oder Verlegung des Darmlumens bedingt sein (mechanischer Ileus) oder durch eine Darmlähmung (paralytischer Ileus). Als weiteres Symptom kann es dabei auch zum Erbrechen kommen, wobei dem Erbrochenen auch Kot beigemischt sein kann (Miserere).

Erbrechen Das Erbrechen **(Emesis)** ist wie das Schlucken zentral-reflektorisch gesteuert. Dieser Vorgang erfordert eine somatomotorische Koordination der Kontraktionen des Zwerchfells und der Bauchmuskulatur, den Verschluss der Trachea und des Nasopharynx (Würgen) und den Atemstillstand. Diese Vorgänge sind im ➤ Kap. 18.1.2 beschrieben.

13.2 Sekretion

Zur Orientierung

Verdauung und Absorption im Magen-Darm-Trakt benötigen die Mitwirkung verschiedener Sekrete (Verdauungssäfte), die durch spezialisierte Zellen des Mukosaepithels und von exokrinen Drüsen abgegeben werden. Die spezifische Sekretzusammensetzung – Säure (Magen), Bicarbonat (Pankreas), Hydrolasen (z. B. Pankreas) und Emulgatoren (Galle) – ermöglicht die Verdauung der Nahrung und somit deren Bereitstellung zur Absorption im Darm.

13.2.1 Allgemeine Funktion

An der **Enzymsekretion** sind spezialisierte zelluläre Synthese- und Exozytosemechanismen, an der **Elektrolytsekretion** spezifische Membrantransportmechanismen beteiligt. Vor allem die Sekretion von Elektrolyten zieht passiv einen Volumenfluss nach sich (osmotischer Wasserfluss). In exokrinen Drüsen (z. B. Speicheldrüsen, Pankreas, Leber) wird das **Primärsekret** in den abführenden Wegen sekundär verändert.

Sekrete des Magen-Darm-Trakts werden durch spezialisierte Zellverbände (z. B. Hepatozyten), exokrine Drüsen (z. B. Azini) oder Ausführungsgänge und Epithelien mit eingelagerten sekretorischen Zellen (z. B. Magenschleimhautepithel) gebildet (➤ Tab. 13.1).

Die **Sekretionsrate** steht weitgehend unter dem Einfluss spezifischer Stimuli (z. B. Hormone und Neurotransmitter). Dadurch kann die Sekretmenge den Bedürfnissen von Verdauung und Absorption angepasst werden.

Tab. 13.1 Sekrete des Magen-Darm-Trakts und ihre Bildungsorte.

Zell-/Drüsensystem		Sekretzusammensetzung (wichtigste Komponenten)
Exokrine „Drüsensysteme"		
Speicheldrüsen	Azini	Amylase, Lysozym, Immunglobuline, R-Proteine
	Ausführungsgänge	Bicarbonat
Pankreas	Azini	Amylase, Proteasen, Lipasen
	Ausführungsgänge	Bicarbonat
Leber	Hepatozyten	Gallensäuren, Cholesterin, Phospholipide, Bilirubin
	Gallengänge	Bicarbonat
Sekretorische Epithelien		
Magen (Magendrüsen)	Belegzellen	HCl, Intrinsic-Faktor
	Hauptzellen	Pepsinogen
	Nebenzellen	Muzine
Ösophagus		Muzine
Dünndarm	Brunner-Drüsen	Amylase, Peptidase, Bicarbonat
	Becherzellen	Muzine
	Kryptenepithelzellen	Elektrolyte
Dickdarm	Becherzellen	Muzine
	Kryptenepithelzellen	Elektrolyte

13.2.2 Mechanismen der Sekretion

Speicheldrüsensekretion

Aufgaben des Speichels Durch Zufügen von Flüssigkeit und Muzinen (Schleim) werden Kauen, Schlucken und Sprechen erleichtert. Der hohe Gehalt an Bicarbonat neutralisiert den pH-Wert des Speichels und erleichtert dadurch die Wirkung von α-Amylase (Ptyalin). Diese bewirkt bereits beim Kauen den Abbau von Stärke zu Oligosacchariden (2–9 Glucosemoleküle). IgA (➤ Kap. 13.7.2), Lysozym und eventuell auch Rhodanidionen dienen der Abwehr von Krankheitserregern. Über den Speichel werden auch pathogene Viren ausgeschieden, z. B. das Tollwutvirus.

Speicheldrüsen Der Speichel wird durch 3 große, paarige Drüsen sezerniert:

- Glandula parotis (Ohrspeicheldrüse),
- Glandula submandibularis (Unterkieferdrüse),
- Glandula sublingualis (Unterzungendrüse).

Die Glandula parotis scheidet neben Wasser und Elektrolyten auch eiweißhaltige Produkte aus. In der Glandula submandibularis und Glandula sublingualis enthält das Sekret einen hohen Anteil an Muzinen. So kann je nach Stimulation der verschiedenen Drüsen, die von der Nahrungszusammensetzung abhängt, nicht nur die Menge des Speichels, sondern auch dessen Gehalt an Ionen, Muzinen und Amylase verändert werden.

Speichelmenge Die Speichelflussrate unterliegt einer Regulation (➤ Kap. 13.3.2) und schwankt zwischen 0,1 und max. 4 ml/min; der Mittelwert liegt bei ca. 1 ml/min (ca. 1,5 l/d). Für eine erhöhte Speichelbildung ist auch eine erhöhte Durchblutung der Speicheldrüsen notwendig. Sie steigt bei erhöhter Sekretion um das 5-Fache. Der Mittelwert der Speichelbildung, zu dem auch die zahlreichen kleinen Drüsen der Wangenschleimhaut beitragen, ist auch vom Hydratationszustand des Gesamtorganismus abhängig. Eine Abnahme der Sekretionsmenge führt zu Durst und ist somit Anlass zur Flüssigkeitsaufnahme.

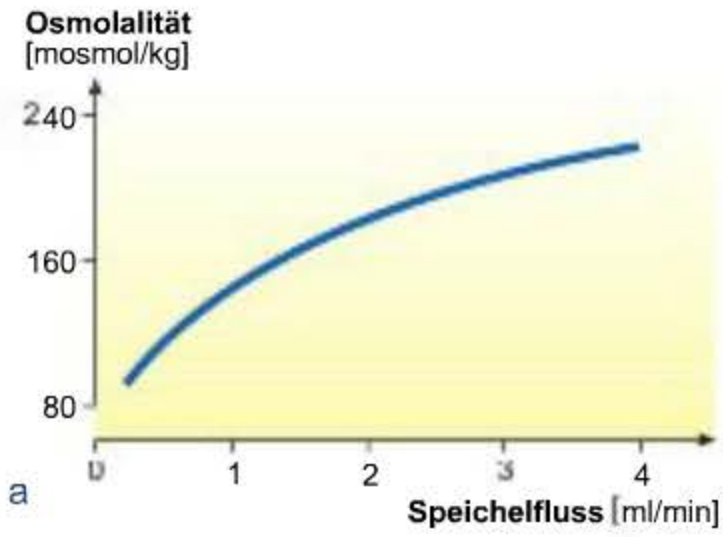
Primärspeichel Er wird in den Azini mit plasmaisotoner ionaler Zusammensetzung durch einen aktiven zellulären Transportvorgang gebildet. Der zelluläre Vorgang entspricht vermutlich demjenigen in anderen sekretorischen Epithelien. Ähnliche Sekretionsmechanismen werden in den Abschnitten „Pankreas-", „Gallen-" und „Darmsekretion" im Detail dargestellt. Die Abgabe der Proteine erfolgt durch Exozytose (s. u., „Pankreassekretion").

Veränderungen des Primärspeichels In den Ausführungsgängen wird die ionale Zusammensetzung des Primärsekrets verändert. Bei niedriger Flussrate wird der Speichel hypoton (80–90 mosmol/l) bei einem relativ hohen Gehalt an Bicarbonat- und K^+-Ionen. Diese Veränderung ist auf eine aktive Natrium(chlorid)-Rückresorption, die Abgabe von Bicarbonat (zum Teil im Austausch gegen Cl^-) sowie auf die Abgabe von K^+ (zum Teil im Austausch gegen Protonen und Na^+) bei gleichzeitig geringer Wasserpermeabilität zurückzuführen. Nimmt die Speichelflussrate zu, reicht in den Ausführungsgängen die Zeit für diese Transportvorgänge nicht aus. Damit nähern sich ionale Zusammensetzung und Osmolalität des Speichels denjenigen des Blutplasmas (➤ Abb. 13.5).

Magensekretion

Die größte Menge an Magensaft wird durch exokrine Drüsen, die Magendrüsen im Fundus und Korpus, gebildet (➤ Abb. 13.6a). Im pylorusnahen Abschnitt und im Kardiabereich des Magens bilden zylindrische Drüsenzellen (Oberflächenzellen) hauptsächlich Schleim (Mucus).

Bestandteile des Magensafts Der Magen sezerniert täglich 2–3 l Magensaft, eine blutisotone Flüssigkeit, die Verdauungsenzyme (hauptsächlich Pepsin), Muzine, den lebensnotwendigen Intrinsic-Faktor und eine hohe Salzsäurekonzentration enthält.



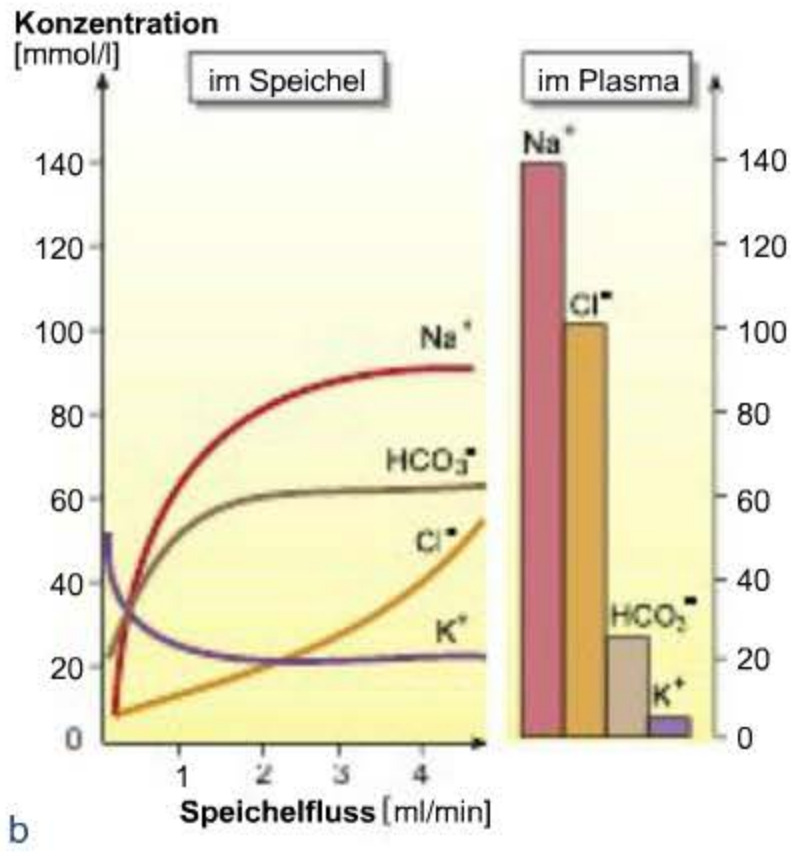


Abb. 13.5 Zusammensetzung des Speichels.
a Speichelosmolalität als Funktion der Flussrate [12.1].
b Elektrolytzusammensetzung als Funktion der Flussrate und im Vergleich zum Plasma. Bei stimuliertem Speichelfluss nähert sich die Osmolalität des Speichels derjenigen des Plasmas an. Der Kaliumgehalt nimmt zugunsten des Natriumgehalts ab. Ein erhöhter Gehalt an Bicarbonat- und Chloridionen neutralisiert die gesteigerte Abgabe von Kationen [13.3].

Die Zusammensetzung des Magensafts (➤ Abb. 13.6c) ist hauptsächlich das Resultat der Bicarbonat- und der HCl-Sekretion. Bicarbonat wird kontinuierlich sezerniert und ändert sich in den verschiedenen Phasen der Regulation nur wenig. Die HCl-Sekretion unterliegt dagegen einer ausgeprägten Regulation (➤ Kap. 13.3.2), deren Ausmaß den osmotischen Wasserfluss und damit das Sekretionsvolumen bestimmt. Somit nehmen bei erhöhter Sekretion die HCl- und die K^+-Konzentration zu, während die Na^+-Konzentration abnimmt. Bicarbonationen reagieren im sauren Milieu des Magenlumens zu Kohlensäure (H_2CO_3), welche größtenteils zu Kohlendioxid und Wasser zerfällt ($CO_2 + H_2O$).

Sekretorische Zelltypen des Magens Magendrüsen enthalten 3 Zelltypen (➤ Abb. 13.6a):

- Hauptzellen,
- Belegzellen (Parietalzellen),
- Nebenzellen.

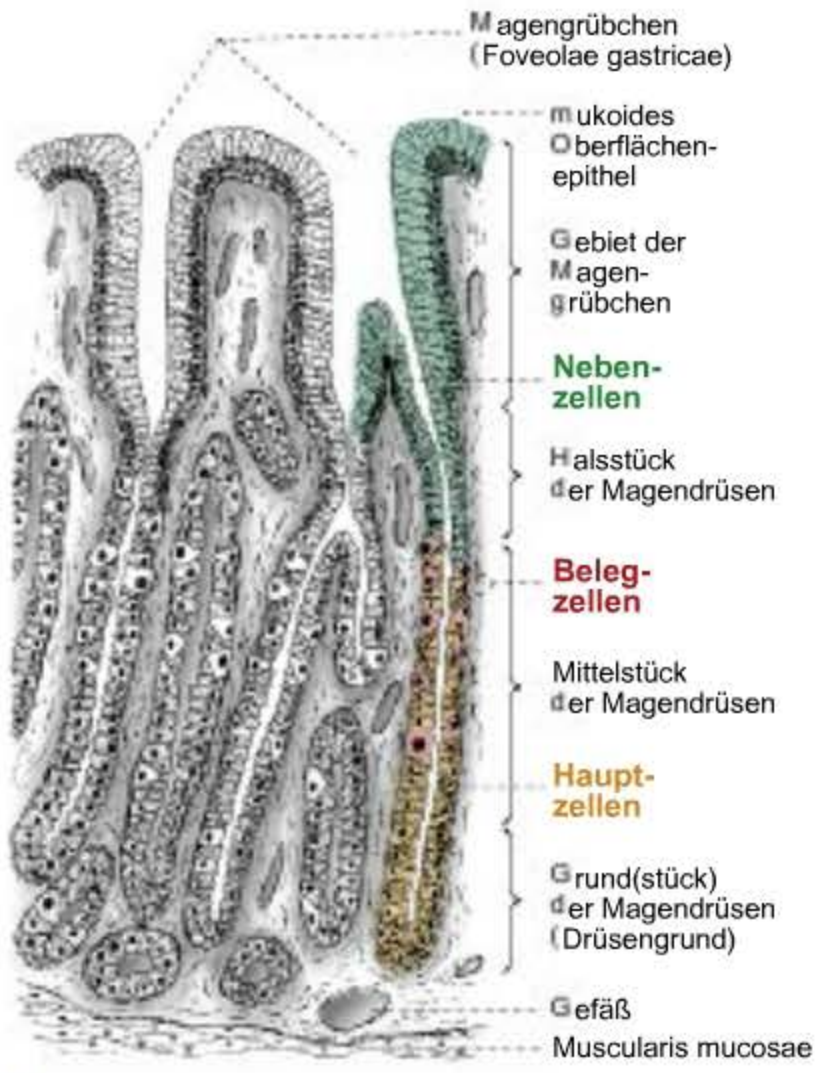
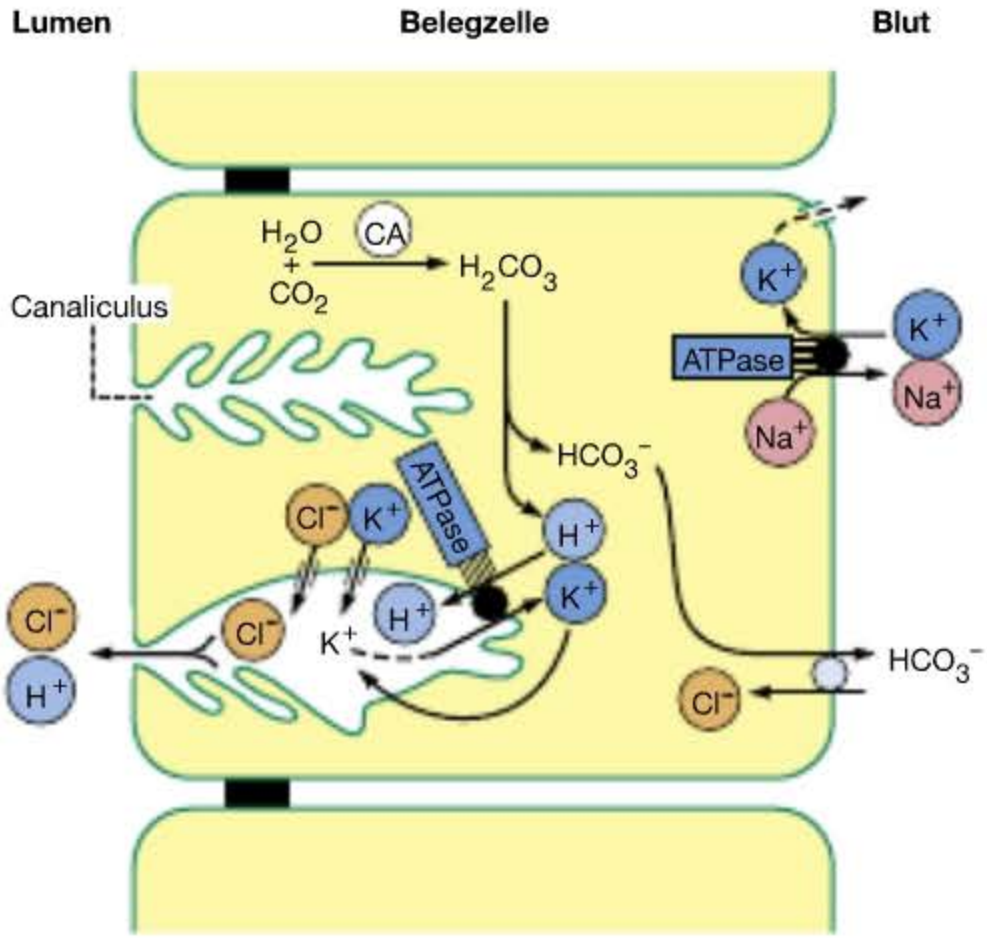


Abb. 13.6 Magendrüsen und ihre Sekretionsfunktion.
a Fundusregion des Magenepithels. Die verschiedenen Zelltypen und ihre Lokalisation innerhalb der Magendrüsen [13.4].

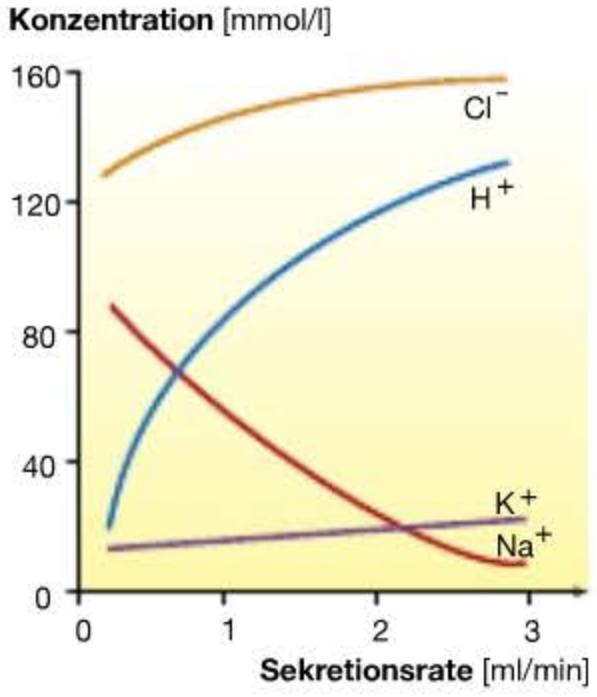
Die hauptsächlich in tieferen Regionen lokalisierten **Hauptzellen** sezernieren Pepsinogen, die inaktive Vorstufe der Protease Pepsin.

Die **Belegzellen** sezernieren Salzsäure (HCl). Der dadurch erreichte tiefe pH-Wert ist Voraussetzung zur Pepsinaktivierung wie auch zur Pepsinwirkung. Daneben sezernieren die Belegzellen auch den Intrinsic-Faktor, der die intestinale Absorption von Vitamin B_{12} im Ileum ermöglicht. Belegzellen sind hauptsächlich im Mittelteil der Drüsen lokalisiert.

Die **Nebenzellen** sind am Drüsenhals konzentriert und werden (wie die Hauptzellen) auch außerhalb der Drüsenstrukturen im Magenepithel gefunden. Ihr Sekret ist alkalisch und hat einen hohen Gehalt an Muzinen. Muzine sind stark glykosylierte Proteine, die dank ihrer Glykanketten ein hohes Quellvermögen besitzen. Deshalb schützen sie das Magenepithel einerseits vor Säureschäden, indem sie eine Diffusionsschranke für Säure bilden, und andererseits vor mechanischer Beanspruchung, indem sie als Gleitmittel dienen. Diese Schutzschicht (Mucus) wird durch Alkohol, Gallensalze, Essig und Medikamente wie Acetylsalicylsäure (Aspirin®) und Entzündungshemmer geschädigt. Gefördert wird die Mucussekretion durch Prostaglandin I_2.



b



c

Abb. 13.6 Magendrüsen und ihre Sekretionsfunktion. *(Forts.)*
b Belegzelle im Zustand erhöhter HCl-Sekretion mit den bei der Säuresekretion beteiligten Mechanismen. Eine K^+-H^+-ATPase treibt die Protonen in den kanalikulären Raum. Bicarbonationen werden über einen Anionenaustauschmechanismus auf der Blutseite abgegeben. K^+ und Cl^- gelangen über Kanalproteine in den Canaliculus. CA = Carboanhydratase.
c Ionale Zusammensetzung des Magensafts in Abhängigkeit von der Sekretionsrate. Bei stimulierter Magensaftsekretion nimmt die Protonenkonzentration auf Kosten der Na^+-Konzentration zu. Gleichzeitig erhöhen sich auch die relativen Konzentrationen von K^+ und Cl^-.

MERKE

Hauptzellen sezernieren Pepsinogen, Belegzellen sezernieren Salzsäure und den Intrinsic-Faktor, Nebenzellen sezernieren Schleim.

Oberflächenzellen des Magenepithels bilden neben Muzinen ein bicarbonatreiches Sekret. Die Epithelschicht des Antrums enthält außerdem die **G-Zellen.** Diese haben durch die Abgabe von Gastrin eine endokrine Funktion (➤ Tab. 13.5).

Sekretion von Säure und Intrinsic-Faktor (Belegzellen)

Morphologie der Belegzellen Die Belegzelle hat eine einzigartige Morphologie, die sich von der Ruhe- zur Sekretionsphase ändert. Sie ist charakterisiert durch intrazelluläre Canaliculi, die mit vielen Mikrovilli besetzt sind und nur teilweise ins Drüsenlumen einmünden. In Ruhe erscheinen die Canaliculi weitgehend kollabiert. Daneben sieht man tubulovesikuläre Strukturen, deren Membranen die H^+-K^+-ATPase enthalten. Nach Stimulation fusionieren die tubulovesikulären Strukturen mit den Canaliculi und bilden so einen aktiven Ausführungsgang mit großer Membranoberfläche. Dieser mündet ins Lumen, wo die Salzsäure abgegeben wird. Die Sekretion von Protonen an der kanalikulären Membran benötigt aktive Transportsysteme. Um die hohe Sekretionsleistung überhaupt zu ermöglichen, verfügt die Belegzelle über einen sehr hohen Anteil an Mitochondrien zur Bereitstellung von ATP.

Säuresekretion Die Belegzellen (➤ Abb. 13.6b) ermöglichen die Sekretion einer blutisotonen Salzsäure (150 mmol/l, pH 0,9), deren Protonenkonzentration diejenige des Plasmas und des Zytosols um einen Faktor von mehr als 106 übersteigt. Eine **K^+-H^+-ATPase** in der kanalikulären Membran ist für die Ent-

wicklung dieses Protonengradienten primär verantwortlich. Diese Pumpe befördert Protonen im Austausch gegen K^+ und unter Hydrolyse von ATP in das Lumen der Magendrüsen.

Die K^+-H^+-ATPase benötigt für die Austauschreaktion K^+ im Kanalikulärraum. Es gibt Hinweise darauf, dass K^+ wie auch Cl^- durch spezifische Kanalproteine aus dem Zytosol abgegeben werden. Bei der Stimulation werden diese Kanalproteine in die luminale (apikale) Membran verlagert. Dies führt zusammen mit der erwähnten Vergrößerung der intrazellulären Canaliculi zur Sekretion von HCl. Die durch die Protonensekretion entstandenen intrazellulären Basenäquivalente (OH^-, HCO_3^- unter Mitwirkung der Carboanhydratase) verlassen die Belegzelle im Austausch gegen Cl^- an der basolateralen Zelloberfläche. Dadurch kommt es bei erhöhter HCl-Sekretion zu einer Alkalisierung des venösen Blutes **(„Alkaliflut").** Die basolateral gelegene Na^+-K^+-ATPase und der Na^+/H^+-Austauschmechanismus erfüllen die üblichen Aufgaben für die ionale Zusammensetzung des Zytosols.

Klinik

Magengeschwür Das häufige Magen- bzw. Duodenalgeschwür (Ulcus ventriculi bzw. duodeni) kann durch eine spezifische Hemmung der K^+-H^+-ATPase mit Omeprazol erfolgreich behandelt werden. Als Alternative steht auch die spezifische Hemmung der Histaminrezeptoren der Belegzellen durch H_2-Rezeptorenblocker wie Cimetidin zur Verfügung.

Sekretion von Intrinsic-Faktor Neben der Salzsäure sezernieren die Belegzellen auch den für die intestinale Resorption von Vitamin B_{12} benötigten Intrinsic-Faktor. Dabei handelt es sich um ein Glykoprotein mit einem Molekulargewicht von 42 kDa. Die Sekretion des Intrinsic-Faktors wird wie die HCl-Sekretion reguliert.

Sekretion von Bicarbonat und Muzinen (Neben- und Oberflächenzellen)

Sekretionsmechanismus Die Oberflächenzellen des Magenepithels sowie die Nebenzellen der Magendrüsen bilden neben Muzinen ein bicarbonatreiches Sekret. Die Muzine werden durch Exozytose abgegeben. Wesentlicher Bestandteil der Muzine ist ein Glykoprotein mit einem Molekulargewicht von 2000 kDa, dessen Kohlenhydratseitenketten Blutgruppensubstanzen enthalten.

Die Bicarbonatsekretion vollzieht sich aktiv. Daran sind ein luminaler Cl^-/HCO_3^--Austauschmechanismus und ein basolateraler Na^+/H^+-Austauschmechanismus beteiligt. Ein ähnlicher Mechanismus ist in ➤ Abb. 13.7 dargestellt.

Funktion von Bicarbonat und Muzinen Bicarbonat schützt zusammen mit den Muzinen die Zelloberfläche vor der Säure der Belegzellen. Die sezernierte Salzsäure hat im Magenlumen (besonders in den Foveolae gastricae, ➤ Abb. 13.6a) einen sehr viel niedrigeren pH-Wert als unmittelbar auf den Epithelzelloberflächen. Die Durchmischung der unmittelbar auf der Zelloberfläche liegenden Muzine mit freiem Magensaft wird durch

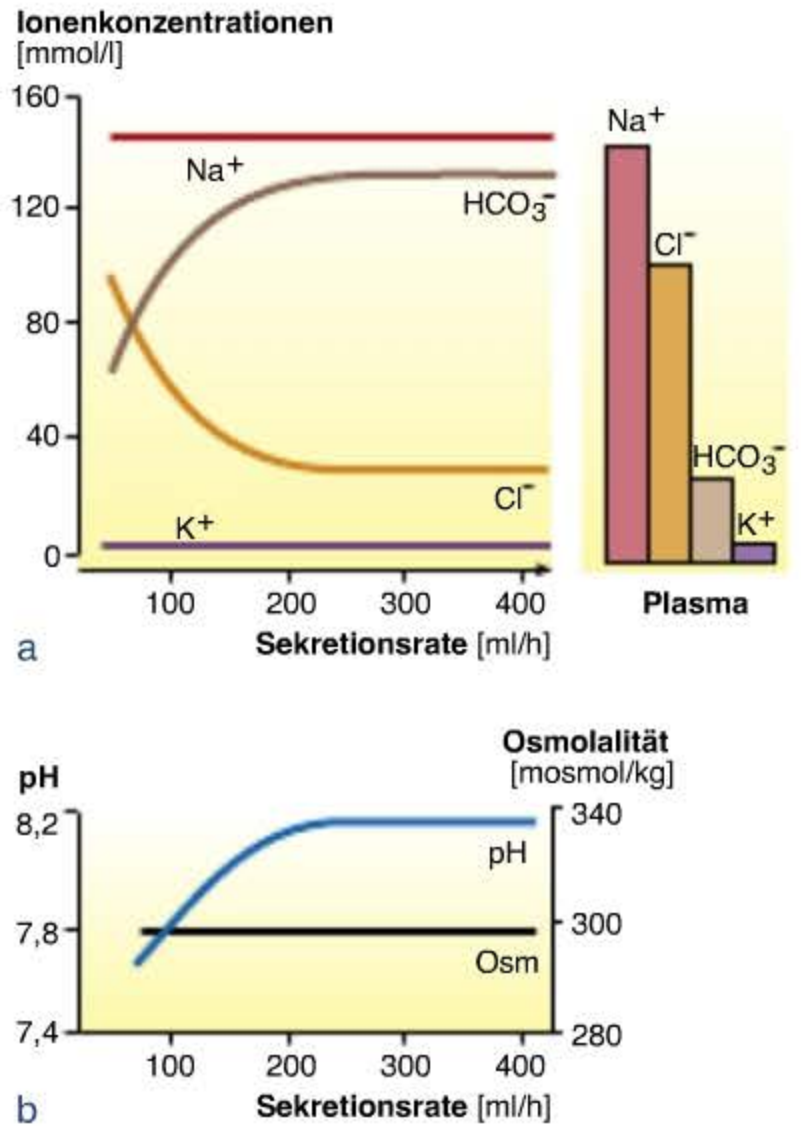


Abb. 13.7 Veränderungen des Pankreassekrets in Abhängigkeit von der Sekretionsrate.
a Elektrolytzusammensetzung. Bei erhöhter Sekretionsrate steigt die Bicarbonat- auf Kosten der Chloridkonzentration.
b Während eine erhöhte Sekretionsrate zum Anstieg des pH-Werts führt, bleibt die Osmolalität unverändert [13.2].

eine kovalent an Membranproteine gebundene Glykanschicht, die Glykokalix, verhindert („unstirred layer"). Dadurch entsteht ein pH-Gradient von der Zelloberfläche (pH 7) ins Lumen (pH < 2), der durch die aktive Sekretion von Bicarbonat und Muzinen einerseits und HCl andererseits aufrechterhalten wird.

Pepsinogensekretion (Hauptzellen)

Pepsinogen, eine inaktive Vorstufe von Pepsin, wird in den Hauptzellen gebildet, in Speichergranula gelagert und durch einen der Regulation unterworfenen Exozytosemechanismus (➤ Kap. 13.3.2) ins Drüsenlumen abgegeben. Pepsinogen wird durch die hohe HCl-Konzentration in die aktive Protease Pepsin umgewandelt, die ihrerseits autokatalytisch die Umwandlung von Pepsinogen in Pepsin fördert. Pepsin findet bei einem pH-Wert < 2 im Magenlumen die idealen Voraussetzungen für den ersten Schritt der Proteinverdauung, die Umwandlung von Proteinen in Peptide.

MERKE

Pepsinogen wird im sauren Milieu in Pepsin umgewandelt. Pepsin fördert autokatalytisch die Umwandlung von Pepsinogen in Pepsin.

Pankreassekretion

Das Pankreas (Bauchspeicheldrüse) ist sowohl endokrines (Glucagon, Insulin) als auch exokrines Sekretionsorgan (Pankreassaft). Für die Verdauungsfunktion unerlässlich ist die Abgabe des Pankreassekrets (Pankreassaft) von ca. 1,5 l/d. Es enthält Bicarbonat und verschiedene Verdauungsenzyme. Diese Enzyme werden in den Drüsenendstücken (Azini) gebildet, die beerenförmig den Enden der Gangverzweigungen (Schaltstücke) aufliegen. Die Schaltstücke bilden die Verbindungsstücke zu größeren Gangsystemen und münden in den Ausführungsgang des Pankreas ein. Somit besteht das Pankreas makroskopisch aus verschiedenen Drüsenlappen, die ihrerseits aus Drüsenläppchen aufgebaut sind. Ein Drüsenläppchen enthält mehrere Azini. Im Feinbau zeigen die keilförmigen Azinuszellen apikale Zymogengranula, wo die Verdauungsenzyme konzentriert und gespeichert werden.

MERKE

Hoch spezialisierte Epithelzellen kleiden die Schaltstücke aus und geben ein großes Volumen einer $NaHCO_3^-$-haltigen Lösung ab. Die Azinuszellen sezernieren dagegen nur ein kleines, allerdings an Verdauungsenzymen reiches Volumen.

Enzymsekretion

Der Pankreassaft enthält ein Gemisch von Hydrolasen (➤ Tab. 13.2), das allein (d. h. bei Abwesenheit anderer Verdauungssekrete) eine nahezu vollständige Verdauung der Nahrung ermöglicht. Der optimale Wirkungsbereich der Pankreashydrolasen liegt bei neutralen pH-Werten. Diese pH-Werte ergeben sich beim Durchmischen von saurem Magensaft, alkalischem Pankreassekret und Darmsekret.

Die Zusammensetzung des Enzymsekrets kann sich langfristig (d. h. über Wochen) an Veränderungen in der Ernährung anpassen. So führt z. B. eine überdurchschnittlich fettreiche Ernährung mit der Zeit zur vermehrten Abgabe von Lipasen.

Aktivität der sezernierten Enzyme Die vom Pankreas sezernierten Enzyme werden entweder bereits in ihrer aktiven Form oder als inaktive Vorstufen abgegeben:

- Mit Ausnahme der Phospholipase A werden lipidspaltende (lipolytische), nukleinsäurenspaltende (nukleolytische) und stärkespaltende (amylolytische) Enzyme in aktiver Form sezerniert.
- Die proteolytisch wirksamen Enzyme und die Phospholipase A werden inaktiv abgegeben und erst im Darmlumen aktiviert.

Inaktive Vorstufe von Trypsin ist Trypsinogen. Dieses wird durch die Enterokinase des Dünndarmepithels aktiviert. Trypsin aktiviert hierauf andere Proteasen, z. B. Chymotrypsin aus Chymotrypsinogen oder Carboxypeptidase A und B aus Procarboxypeptidase. Ein hochselektiver Hemmstoff („pancreatic secretory trypsin inhibitor") des Trypsins wird ebenfalls im Pankreas gebildet. Er soll hauptsächlich einer möglichen Selbstverdauung des Pankreas durch vorzeitig im Pankreasgangsystem aktiviertes Trypsin und andere Proteasen (durch Trypsin aktiviert) entgegenwirken.

Tab. 13.2 Hydrolasen des Pankreassafts.

Enzym	Spezifität
proteolytische Wirkung (Eiweiß)	
Trypsin	Endopeptidase, basische Reste
Chymotrypsin	Endopeptidase, aromatische Reste
Elastase	Endopeptidase, hydrophobe Reste (Elastin)
Carboxypeptidase A	Exopeptidase, nichtbasische Reste
Carboxypeptidase B	Exopeptidase, basische Reste
Aminopeptidasen	Exopeptidase, Aminoende
amylolytische Wirkung (Stärke)	
α-Amylase	Endoglykosidase, 1,4-α-Glykosidbindungen
nukleolytische Wirkung (Nukleinsäuren)	
Ribonuklease	Phosphodiesterbindungen in Ribonukleinsäuren
Desoxyribonuklease	Phosphodiesterbindungen in Desoxyribonukleinsäuren
lipolytische Wirkung (Fett)	
Cholesterinesterase	Cholesterinester
Phospholipase A	Fettsäureester in Position 2 (z. B. in Lecithin)
Lipase	Fettsäureester in Position 1 und 3

Klinik

Pankreatitis Die Pankreatitis ist die entzündliche Erkrankung der Bauchspeicheldrüse, die entweder in einer milden oder einer schweren, nekrotisierenden Form auftreten kann. Charakteristisch ist eine Selbstverdauung (Autodigestion) durch vorzeitig aktivierte Enzyme, unter denen das Trypsin eine Schlüsselrolle innehat.

Verdauungsprodukte Produkte der Pankreasenzyme sind kleine Peptide, freie Aminosäuren, Oligosaccharide, freie Fettsäuren, Monoglyceride, Cholesterin, Lysophospholipide und Mononukleotide. Die „Endverdauung" aller Oligomere zu resorbierbaren Molekülen findet an der Bürstensaummembran der intestinalen Mukosa statt (➤ Kap. 13.4).

Bicarbonat- und Elektrolytsekretion

Das bicarbonatreiche Pankreassekret wird hauptsächlich in den Epithelien der Schaltstücke abgegeben. Die Elektrolytkonzentration des Pankreassafts (➤ Abb. 13.7a) variiert in Abhängigkeit von der Sekretionsrate, während die Osmolalität blutisoton bleibt (➤ Abb. 13.7b). Bei der Basalsekretion nehmen die Epithelien der Schaltstücke nur wenig Bicarbonat auf, sodass der Bicarbonatgehalt des Sekrets zugunsten von Cl^- niedrig ist; bei stimulierter Sekretion wird das an der basolateralen Membran der Epithelzellen liegende Na^+/H^+-Austauschsystem

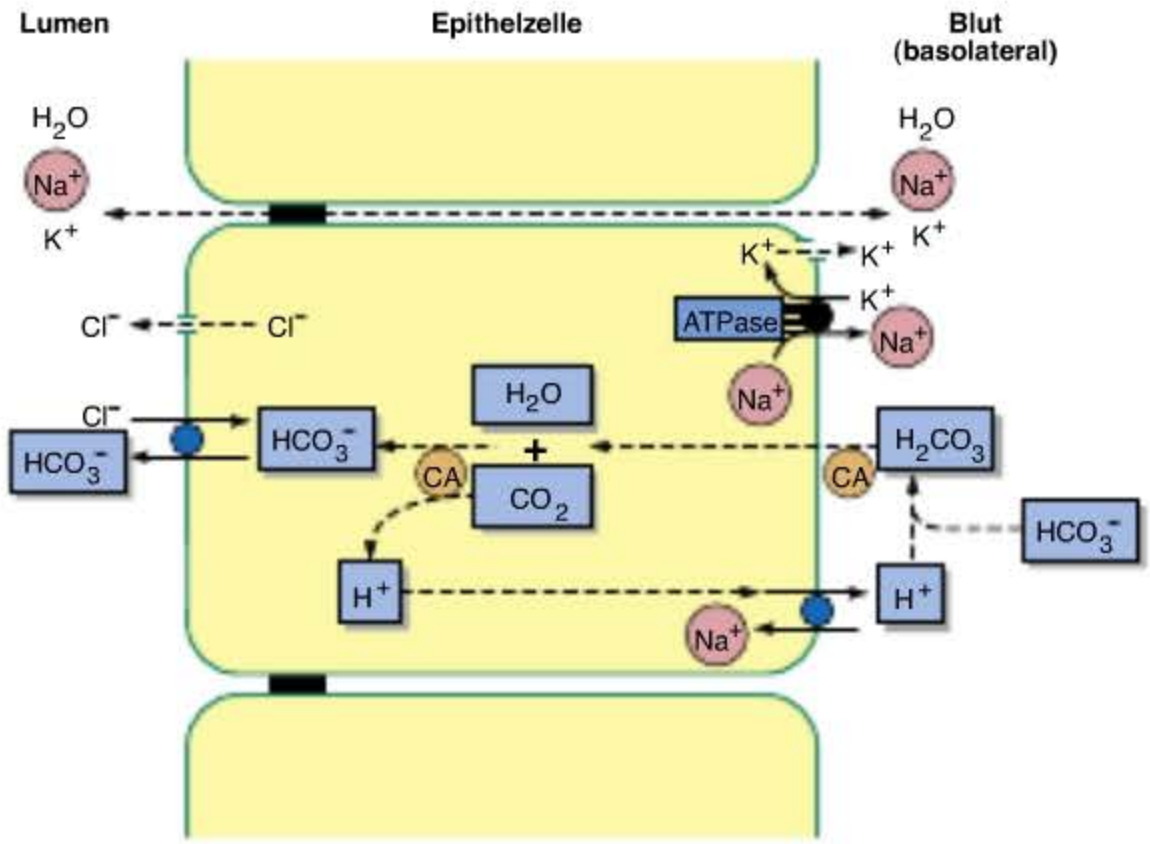


Abb. 13.8 Zellulärer Mechanismus der Sekretion von Bicarbonationen in den Schaltstücken des Pankreas. Protonen treten durch einen Na^+/H^+-Austauschmechanismus basolateral aus der Zelle aus und bewirken somit eine Aufnahme von Bicarbonationen in Form von CO_2 und H_2O (die aus H_2CO_3 durch die Wirkung der Carboanhydratase entstehen). Das zellulär unter Mitwirkung einer zytosolischen Carboanhydratase gebildete Bicarbonat tritt über ein Cl^-/HCO_3^--Austauschsystem ins Lumen über. Protonen stehen wiederum zur Abgabe ins Interstitium (Blutseite) zur Verfügung. Kationen, v. a. Na^+, folgen der Sekretion von Bicarbonat parazellulär, d. h. durch die Schlussleisten, und ziehen eine osmotisch entsprechende Menge Wasser nach. Die basolateral gelegene Na^+-K^+-ATPase hält die transmembranösen Gradienten von Na^+ und K^+ aufrecht und bietet die Voraussetzung für die Funktion des Na^+/H^+-Austauschsystems. Man spricht daher von einem sekundär aktiven Transport von Protonen, der durch die primär aktive Na^+-K^+-ATPase angetrieben wird. CA = Carboanhydratase.

aktiviert, und es entsteht ein bicarbonatreiches und alkalisches Sekret (➔ Abb. 13.8).

Säure-Basen-Gleichgewicht Eine der Hauptaufgaben dieses alkalireichen Sekrets ist die Neutralisierung der vom Magen ausgehenden Säureäquivalente. Als Folge der Säuresekretion des Magens stehen im Blut vermehrt Bicarbonatäquivalente zur Verfügung. Da bei Stimulation der Verdauungsprozesse (➔ Kap. 13.3.2) die Abgabe von Säureäquivalenten parallel zur Abgabe der Basenäquivalente im Pankreas („Säureflut") stimuliert wird, können Schwankungen des Blut-pH-Werts weitgehend abgefangen werden. Chronisches Erbrechen von saurem Magensaft kann allerdings zur metabolischen Alkalose führen.

Klinik

Mukoviszidose Bei der Mukoviszidose oder zystischen Fibrose steht aufgrund eines Defekts des apikalen Chloridkanals zu wenig Chlorid für den Austausch gegen Bicarbonat zur Verfügung. Aus der verminderten Bicarbonatsekretion resultiert eine verminderte Flüssigkeitssekretion. Im Pankreas führt dies zu einem zähen Sekret, außerdem zu einer chronischen Pankreatitis und einem Malabsorptionssyndrom.

Gallesekretion (Lebersekretion)

Die Leber erfüllt eine Vielzahl komplexer Stoffwechselaufgaben. Für die Funktion des Magen-Darm-Trakts, vor allem für die Verdauung und Absorption von Fetten, ist die Gallesekretion von Bedeutung.

Zusammensetzung der Galle Die wichtigsten Komponenten der Galle sind Gallensäuren, Cholesterin, Phospholipide (Lecithin) und Gallenfarbstoffe (➔ Tab. 13.3). Außerdem werden über die Galle verschiedene andere fettlösliche Substanzen (z. B. Fremdstoffe/Xenobiotika, Steroidhormone) ausgeschieden. Die Gallenfarbstoffe (Abbauprodukte des Hämoglobins, z. B. Bilirubin) färben das Gallesekret gelb und führen nach bakterieller Umwandlung zu einer Braunfärbung des Stuhls. Als wichtige anorganische Ionen treten Na^+, K^+, Cl^- und HCO_3^- auf. Die Konzentrationen sämtlicher Bestandteile und die relative Verteilung von anorganischen Ionen unterscheiden sich zwischen dem Primärsekret (Lebergalle) und der in den Dünndarm abgegebenen Flüssigkeit, die zusätzlich Blasengalle enthält.

Tab. 13.3 Zusammensetzung der Leber- und Blasengalle [13.1].

Bestandteil	Lebergalle (mmol/l)	Blasengalle (mmol/l)
Na^+	165	280
K^+	5	10
Ca^{2+}	2,5	12
Cl^-	90	15
HCO_3^-	45	8
Gallensäuren	35	310
Lecithin	1	8
Gallenpigmente	0,8	3,2
Cholesterin	3	25
pH	8,2	6,5

Anatomische Grundlagen Die Galle wird von den Hepatozyten gebildet und in die von zwei Zellen gebildeten Canaliculi (Gallenkapillaren) ausgeschieden. Diese Kapillaren sind von den sinusoidalen Kapillaren der Blutbahn durch gefensterte Endothelzellen, Kupffer-Sternzellen, den Disse-Raum und durch Hepatozyten abgetrennt. Die Interzellulärräume werden gegenüber den Gallenkapillaren durch Schlussleisten (Tight Junctions) abgedichtet (➔ Abb. 13.9).

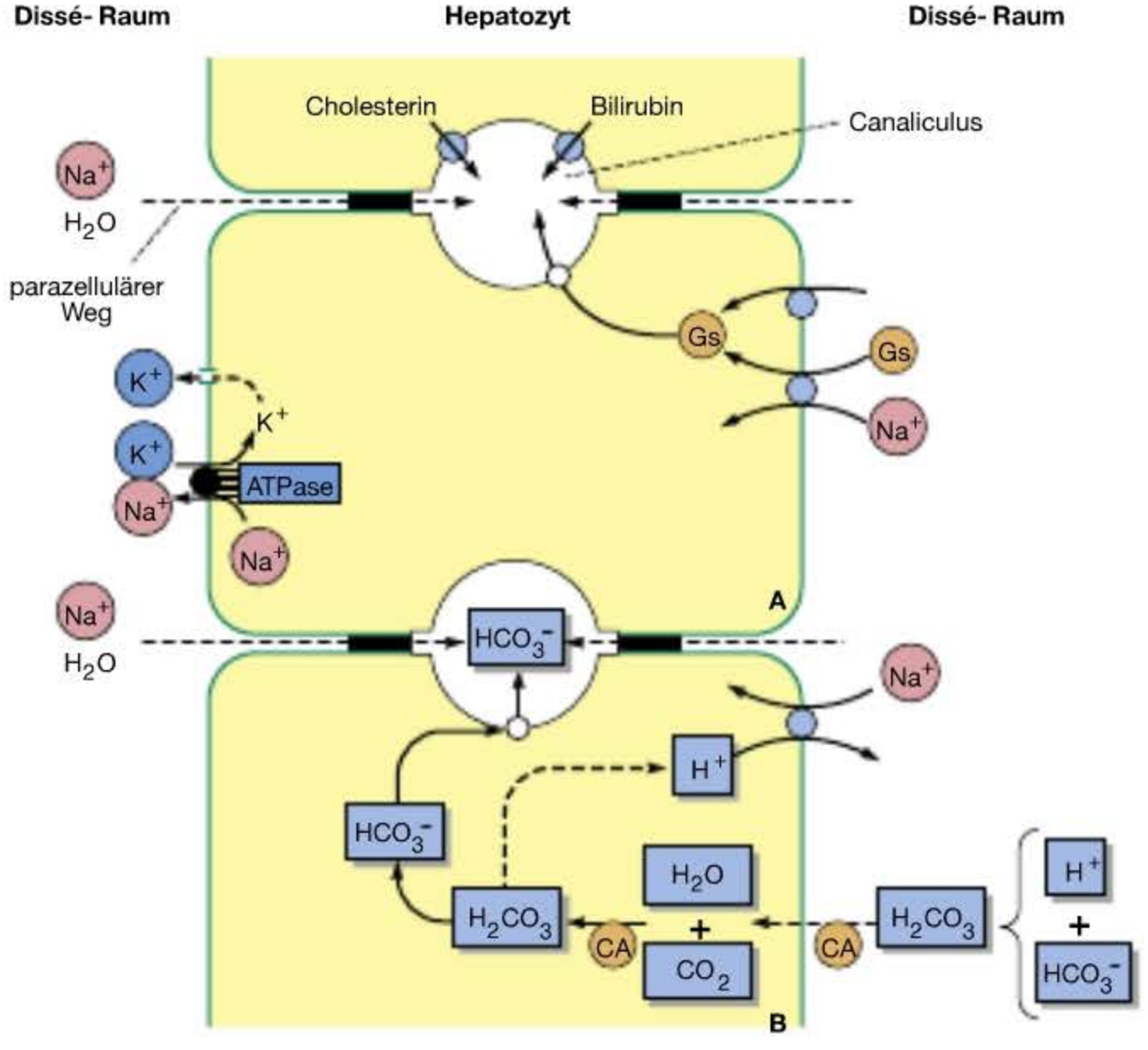


Abb. 13.9 Zelluläre Mechanismen der Gallebildung. In Zelle A sind die Mechanismen der gallensäureabhängigen Sekretion dargestellt. Gallensäuren (Gs) werden über Na^+-gekoppelte Transportmechanismen aus dem Disse-Raum in den Hepatozyten aufgenommen. Die Abgabe in die Gallencanaliculi erfolgt über eine erleichterte Diffusion. Die sekundär aktive Aufnahme von Gallensäuren wird durch die Na^+-K^+-ATPase angetrieben.
Zelle B zeigt vereinfacht die Mechanismen der gallensäureunabhängigen Gallenbildung. Protonen werden über einen Na^+/H^+-Austauschmechanismus ins Interstitium abgegeben und titrieren Bicarbonat. Unter Mitwirkung von Carboanhydratase (CA) tritt CO_2 in die Zelle ein und liefert Bicarbonat und Protonen. Protonen werden erneut ins Interstitium abgegeben. Bicarbonationen treten in den Canaliculus über. Na^+ und Wasser folgen aufgrund von Osmose den Anionenbewegungen passiv, hauptsächlich parazellulär. Die Na^+-K^+-ATPase ist für die Aufrechterhaltung des Na^+-Gradienten verantwortlich und damit auch für die sekundär aktive Sekretion von H^+ in den Disse-Raum. Dies ist die Voraussetzung für die Sekretion von Bicarbonat aus dem Disse-Raum in die Canaliculi.

MERKE

Die Leberzelle hat mindestens 2 Membrantypen: den dem Canaliculus zugewandten kanalikulären Membrantyp und den sinusoidalen (basolateralen) Membrantyp auf der Blutseite.

Die Canaliculi anastomosieren untereinander und münden in die interlobulären Gallengänge ein, die sich wiederum zum Lebergang (Ductus hepaticus) vereinen. Im Nebenschluss ist über den Gallenblasengang (Ductus cysticus) die Gallenblase als Gallespeicher einbezogen. Der Ausgang (Ductus choledochus) mündet mit dem Ductus pancreaticus auf der Ampulla Vateri in das Duodenum ein. Die Öffnung der Austrittsstelle wird durch den Sphincter Oddi verschlossen (➤ Kap. 13.3.2).

Gallenbildung in den Hepatozyten Die zellulären Mechanismen der Bildung des primären Gallensekrets sind komplex und hier nur vereinfacht dargestellt (zur Aufnahme von Gallensäuren aus dem Blut und deren Abgabe in den Canaliculus s. ➤ Abb. 13.10).

Gallensäureabhängige Gallenbildung

Das Volumen der Galle ist von der Menge der Gallensäuren abhängig. Diese Beziehung wird als gallensäureabhängige Sekretion bezeichnet. Ursache hierfür ist der osmotische Wasserfluss, der als Folge des aktiven Transports von Gallensäuren entsteht.

Die Gallensäuren (Cholsäure, Chenodesoxycholsäure; primäre Gallensäuren) werden zum Teil im Hepatozyten aus Cholesterin gebildet. Dazu kommen aus dem enterohepatischen Kreislauf (s. u.) zusätzlich sekundäre, teilweise an Albumin gebundene Gallensäuren über die Pfortader zur Leber (Desoxycholsäure, Lithocholsäure; sekundäre Gallensäuren), wo sie über natriumabhängige Transportsysteme (➤ Abb. 13.9) in den Hepatozyten aufgenommen werden. Primäre wie sekundäre Gallensäuren werden in der Leber hauptsächlich mit Glycin oder Taurin konjugiert (konjugierte Gallensäuren) und über ein spezifisches Transportsystem in die Gallenkapillaren abgegeben.

Die endogene Gallensäureproduktion im Hepatozyten nimmt bei einem vermehrten Rückfluss aus dem enterohepati-

schen Kreislauf durch negative Rückkoppelung ab. Lithocholsäure wird überwiegend ausgeschieden.

Entgiftung Zusammen mit der Galle scheidet die Leberzelle auch Bilirubin, Steroidhormone und Fremdstoffe/Xenobiotika aus. Diese werden aus dem Blut aufgenommen, in den Leberzellen metabolisiert, mit Glucuronsäure konjugiert und dann ausgeschieden. Ebenso gibt es Konjugationen mit Glycin unter Beteiligung von Glutathion. Diesen Konjugationsmechanismen kommt eine Bedeutung bei der „Entgiftung" zu. Für die Aufnahme an der sinusoidalen Membran wie für die Abgabe in den Canaliculus stehen spezifische Transportsysteme zur Verfügung. Transportsystem(e) für p-Aminohippursäure, Phenolrot, Bromsulfalein (Leberfunktionstest!), Penicillin, Glucoside etc. wurden beschrieben oder postuliert.

Gallensäureunabhängige Sekretion

Treibende Kraft für den gallensäureunabhängigen Gallefluss ist eine aktive Sekretion von Bicarbonat. Der Mechanismus gleicht demjenigen der Pankreassekretion (➤ Abb. 13.8) und ist vereinfacht in ➤ Abb. 13.9 gezeigt.

In den intrahepatischen Gallengängen (Gallenductuli und Gänge) ändern sich die Elektrolytzusammensetzung und das Volumen in analoger Weise wie in den Pankreasschaltstücken (➤ Abb. 13.7). So stimuliert **Sekretin** die Bicarbonatsekretion, erhöht damit die Bicarbonatkonzentration auf Kosten von Cl^- und vergrößert die isotone Menge der gallensäureunabhängigen Gallesekretion.

Enterohepatischer Kreislauf

Gallensäuren Nach Passage durch den Dünndarm werden die Gallensäuren im terminalen Ileum wieder aufgenommen. Dieser Resorptionsmechanismus ist sekundär aktiv und natriumabhängig (Na^+-Kotransport). Etwa 0,6 g/d Gallensäuren – vorwiegend Lithocholsäure – treten in den Dickdarm über – eine Menge, die der täglichen Neusynthese in den Hepatozyten entspricht. Der Gesamtpool an Gallensäuren beträgt 2–4 g und wird über den enterohepatischen Kreislauf 6–10-mal täglich rezirkuliert.

Bilirubin Beim Abbau von Hämoglobin entsteht über die Zwischenstufe Biliverdin letztlich Bilirubin. Die Hepatozyten extrahieren das an Albumin gebundene Bilirubin und sezernieren es als Diglucuronid in die Canaliculi. Im Darm wird Bilirubin zu Urobilinogen, Urobilin und Stercobilin weiter abgebaut. Diese verschiedenen Abbauprodukte gelangen, wie auch das Bilirubin selbst, teilweise aus dem Darm wieder in die Pfortader und somit erneut in der Leber zur Sekretion. Letztlich werden die Abbauprodukte der Häm-Proteine nach teilweiser Rezirkulation über die Leber im Stuhl und durch die Niere ausgeschieden.

Klinik Ikterus

Bei Gelbsucht (Ikterus) ist diese Ausscheidung der Häm-Abbauprodukte gestört. Übersteigt der Gehalt an freiem oder konjugiertem Bilirubin die Serumkonzentration von 34 µmol/l, färben sich Skleren, Haut und Schleimhäute gelb.

Beim **prähepatischen** Ikterus ist als Folge einer Hämolyse vor allem das unkonjugierte (d. h. an Albumin gebundene) Bilirubin erhöht.

Beim **intrahepatischen** Ikterus führen Stoffwechselveränderungen in der Leber (genetische Defekte, Entzündungen, Vergiftungen) dazu, dass Bilirubin von der Leberzelle nur ungenügend aufgenommen und/oder konjugiert wird. Daher ist ebenfalls das unkonjugierte Bilirubin erhöht.

Beim **posthepatischen** Ikterus sind die Gallenausführwege durch Gallensteine oder Tumoren verlegt. Das konjugierte Bilirubin kann nicht abfließen und tritt ins Blut über.

Extrahepatische Gallekonzentrierung

Die tägliche Galleproduktion **(Primärsekret)** liegt bei etwa 600–800 ml. Davon entfallen etwa je 35–40% auf die gallensäureabhängige bzw. -unabhängige kanalikuläre Sekretion aus den Hepatozyten und 20–30% auf die Sekretion des Gallengangepithels. Bei verschlossenem Sphincter Oddi füllt sich die Gallenblase (Volumen: 50–70 ml).

In den Gallengängen und auch in der Gallenblase wird die Galle **konzentriert.** Diese Eindickung beruht auf einer Resorption von Wasser und Elektrolyten durch die Epithelien dieser beiden Strukturen. Die Mechanismen dieser Resorption gleichen denjenigen im Dünndarm. Wegen einer gegenüber Cl^- bevorzugten Resorption von Bicarbonat fällt der pH-Wert leicht ab.

MERKE

Die Blasengalle ist anders zusammengesetzt als die Lebergalle (➤ Tab. 13.3): Gallensäuren, Bilirubin, Cholesterin und Lecithin sind etwa achtmal stärker konzentriert.

Fettemulgierung durch die Galle

Gallensäuren sind amphipathische Moleküle (gleichzeitig hydrophil und lipophil) mit Carboxyl- und Hydroxylgruppen auf der einen Seite und hydrophoben Bezirken (Steroidgrundgerüst mit Methylgruppen) auf der anderen Molekülseite. Als **Detergenzien** sind sie ähnlich wie Seifen in der Lage, einerseits zwischen Öl- und Wasserphasen filmartige Grenzschichten, andererseits Mizellen zu bilden.

Mizellen sind Molekülaggregate, deren hydrophile Seiten nach außen und deren hydrophobe Seiten nach innen gerichtet sind. Unterhalb der kritischen Mizellenkonzentration sind Detergenzien wasserlöslich. Beim Überschreiten der Löslichkeit bilden sie Mizellen. Dieser Schwellenwert ist vom jeweiligen Detergens abhängig und liegt für Gallensäuren bei 1–2 mmol/l. Gemischte Mizellen enthalten verschiedene Substanzen, z. B. Fettsäuren, Cholesterin und Phospholipide (➤ Abb. 13.10).

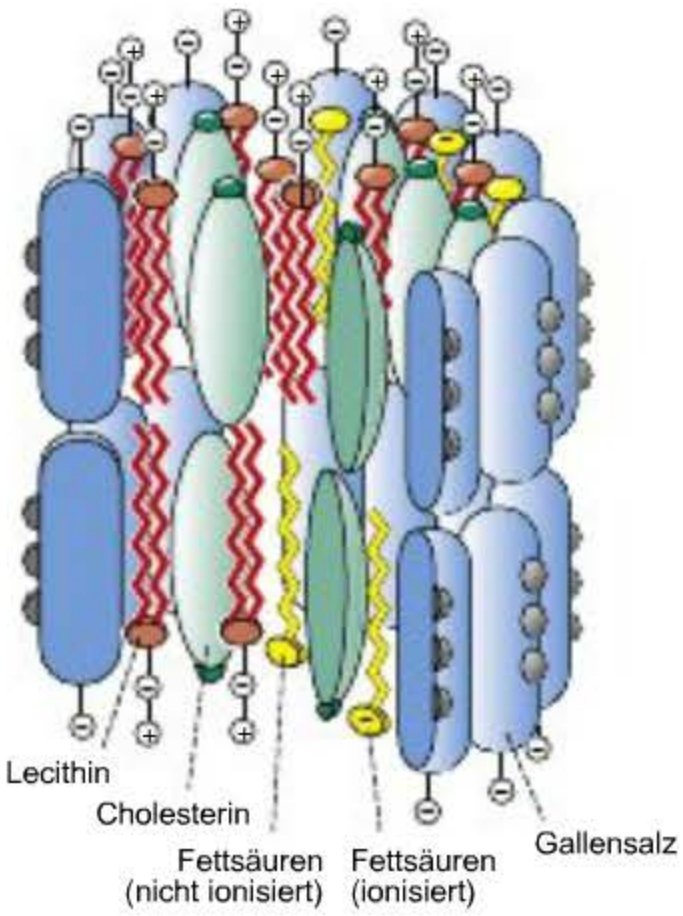


Abb. 13.10 Struktur einer gemischten Mizelle. Die hydrophilen Gruppen der Moleküle sind nach außen gerichtet, hydrophobe Molekülbereiche liegen im Inneren der Mizelle [12.1].

Die Fettemulgierung durch Gallensäuren ist wesentliche Voraussetzung für die Fettverdauung durch die Pankreaslipasen und somit für die Fettresorption (➤ Kap. 13.4.3).

Klinik Gallensteine

Ursachen Zur Bildung von Gallensteinen kommt es einerseits bei Störungen des Mischungsverhältnisses von Gallensäuren, Phospholipiden und Cholesterin (Cholesteringallensteine), andererseits bei erhöhter Produktion von konjugiertem oder freiem Bilirubin, das als Calciumsalz zu Pigmentgallensteinen ausfallen kann. Prädisponierende Faktoren zur Entstehung von Cholesteringallensteinen sind Östrogene, orale Antikonzeptiva, Überernährung und Diabetes.

Häufigkeit und Klinik Gallensteine, die meist in einer Mischform vorkommen, sind häufig: Im Alter von 55–65 Jahren haben etwa 10% der männlichen und 20% der weiblichen Bevölkerung Gallensteine, welche meist keine Symptome verursachen. Klinische Probleme entstehen dann, wenn ein Gallenstein in den Ductus cysticus bzw. choledochus gelangt, was zu äußerst schmerzhaften Koliken führen kann. Diese gehen oft mit einem Ikterus als Folge des Rückstaus von Bilirubin einher.

Darmsekretion (duodenale Sekretion)

Verdauungs- und absorptionsfördernde Sekrete werden vor allem im **Duodenum** abgegeben. Die pathologische Elektrolyt- und Wassersekretion wird in ➤ Kap. 13.5.1 besprochen.

Brunner-Drüsen Das Sekret der Brunner-Drüsen im Duodenum gleicht dem Pankreassekret: Es ist reich an α-Amylase und Peptidasen mit einer geringen Menge an Muzinen. Ebenso findet sich ein hoher Gehalt an Bicarbonat.

Becherzellen Becherzellen kommen in sämtlichen Abschnitten des Dünndarms und besonders im Kolon vor. Sie sezernieren den Mucus. Damit bezeichnet man die zähflüssige Schleimschicht, welche die Schleimhaut des gesamten Magen-Darm-Trakts bedeckt. Der Mucus besteht aus Muzinen, die stark glykosyliert sind. Die Zuckeranteile enthalten Blutgruppensubstanzen, die für die Bindung von Mikroorganismen eine Rolle spielen können. Die Ausscheidung von Muzinen aus intrazellulären Speichergranula kann durch verschiedene Stimuli ausgelöst werden (Acetylcholin, Choleratoxin, E.-coli-Enterotoxin). Die Muzine lagern sich auf den Epithelzellen ab und bilden als Teil einer Glykokalix eine Gleithilfe und schützen vor Proteasen.

163 Fall: Galle: Physiologie und Pathophysiologie

13.3 Regulation der Magen-Darm-Funktionen

Zur Orientierung

Motorik, Sekretion und der intestinale Blutfluss werden durch neurale und humorale Mechanismen koordiniert. Oberstes Kontrollorgan ist das ZNS, welches Nahrungsaufnahme und Defäkation steuert. Der Hypothalamus registriert Hunger und Sättigung und reguliert über das autonome Nervensystem vorwiegend parasympathisch die Motorik und Sekretion gemeinsam in 3 Phasen: In der kephalen Phase (Kauen und Schlucken) werden bereits Magenmotorik und Sekretion aktiviert. In der gastralen Phase sorgt das Gastrin für eine koordinierte Sekretion und Motorik des Magens. In der intestinalen Phase bremst einerseits das Sekretin zusammen mit anderen Faktoren die Magenentleerung, aktiviert andererseits die Sekretion der bicarbonatreichen Galle und des Bauchspeichels. Diesem werden unter dem Einfluss des Cholecystokinins (CCK) pankreatische Enzyme beigemischt. Das CCK aktiviert die Kontraktion der Gallenblase und hat einen sättigenden Einfluss. Die Zunahme der intestinalen Durchblutung während der Verdauung und Absorption wird durch lokal wirksame Mediatoren wie auch autonome ganglionäre Reflexe gesteuert.

13.3.1 Mechanismen der Regulation

Vier einander übergeordnete Regulationsmechanismen steuern die Motorik:

- basaler elektrischer Rhythmus,
- enterales Nervensystem,
- neurovegetative Innervierung,
- ZNS.

13

Myogene und neurale Regulation

Basaler elektrischer Rhythmus (BER) Die unterste Stufe der 4 Regulationsmechanismen ist der BER mit unterschwelligen Depolarisationen. Sie treten in einer für jeden Darmabschnitt typischen Frequenz auf: im Magenkorpus 3-mal/min, im proximalen Dünndarm 12-mal/min, im distalen Dünndarm 9-mal/min und im Kolon 3–6-mal/min. Diese Depolarisationen führen nur in variablen Zeitabständen zu Kontraktionen.

Der BER entsteht wahrscheinlich in nichtneuronalen Zellen, den **interstitiellen Zellen von Cajal** zwischen der Längs- und Ringmuskulatur. Er breitet sich **elektrotonisch,** d. h. durch direktes Übergreifen der Depolarisation, auf die Nachbarzelle aus. Eine Durchtrennung des Plexus myentericus hat keinen Einfluss auf den BER. Allerdings wird dadurch die aborale Ausbreitung des myoelektrischen Motorkomplexes verhindert.

Enterisches Nervensystem (ENS) Der zweite, dem BER übergeordnete Mechanismus ist die Steuerung durch das enterische Nervensystem. Dieses besteht aus einem myenterischen **(Auerbach)** und einem submukösen **(Meissner)** Anteil. Erstgenannter steuert vor allem die Motorik, Letztgenannter die Sekretion und Absorption.

MERKE

Der myenterische Plexus steuert besonders die Motorik, der submuköse Plexus besonders die Sekretion und Absorption.

Das ENS ist in der Lage, selbstständig gewisse Bewegungsmuster zu steuern. Diese integrative Fähigkeit ist auf eine Vielzahl von Neuronen mit spezifischen Funktionen zurückzuführen. Die Neuronen des ENS unterscheiden sich nach morphologischen und elektrophysiologischen Eigenschaften wie auch nach dem Typ der gespeicherten Neurotransmitter.

➢ Tab. 13.4 gibt einen Überblick über die im ENS aktiven Neurotransmitter und biogenen Amine. Die Neuronen des ENS sind in einem submukösen und einem myenterischen Geflecht in einer Weise verknüpft, dass Dehnungsafferenzen vom Darmlumen her intramurale, in aboraler Richtung wirkende Reflexe auslösen:

Tab. 13.4 Biogene Amine und kleinmolekulare Neurotransmitter.

Transmitter	freigesetzt aus	durch	Agonist für	Wirkungen*	Antagonist
Acetylcholin	Ganglien des ENS	Reizung präganglionärer vegetativer Neuronen	nikotinische Rezeptoren postganglionärer Neurone	S Neurotransmission im vegetativen Nervensystem	Hexamethonium
	postganglionäres Neuron des Parasympathikus	Parasympathikus	muskarinische Rezeptoren auf sekretorischen Zellen	S Sekretion des Magensafts; Sekretion von H_2O und Elektrolyten im Darm	Atropin
			muskarinische Rezeptoren der glatten Muskulatur	K fördert Motorik des Magen-Darm-Trakts	Atropin
NO (Stickstoffmonoxid)	Neuronen des myenterischen Plexus	elektrische Reizung, Bradykinin, ADP, Glutamat	Guanylatcyclase	R glatte Muskulatur	Glucocorticoide
Noradrenalin Adrenalin	postganglionäres Neuron des Sympathikus	Sympathikus	präsynaptische α_2-Rezeptoren cholinerger Neurone	H der cholinergen Neurotransmission, dadurch H der Motorik und Sekretion	Phentolamin
			postsynaptische α_1-Rezeptoren glatter Muskel- und sekretorischer Zellen	S geringe Wirkung K Sphinkteren	
			β-Rezeptoren der glatten Darmmuskulatur	R durch direkte Wirkung auf glatte Muskulatur	
			Speicheldrüsen	S enzymreiche, visköse Speichelsekretion	
Serotonin	enterochromaffine Zellen, Neuronen des ENS	Parasympathikus	Interneuronen des ENS	S Neurotransmission im Rahmen der Peristaltik	Methysergid
			glatte Muskulatur	K Blutgefäße der Magenschleimhaut	
Histamin	Mastzellen im Fundus	Gastrin (?)	H_2-Rezeptoren der Belegzellen	S Säuresekretion	H_2-Rezeptor-Antagonisten wie Cimetidin
ATP, ADP, AMP, Adenosin	Neuronen des ENS	Parasympathikus	„purinerge" Rezeptoren der Muskulatur	R glatte Muskulatur	

*Wirkungen: K (Kontraktion); R (Relaxation); S (Stimulation); H (Hemmung)

- eine kurz dauernde, vor allem durch NO und VIP übertragene und von serotonergen Interneuronen vermittelte Erschlaffung der Ringmuskulatur,
- eine cholinerge Kontraktion der Ring- und Längsmuskulatur,
- eine als nichtadrenerg, nichtcholinerg (NANC) bezeichnete Erschlaffung der Sphinkteren; hier sind auch NO und VIP koordiniert freigesetzte synergistische Überträgerstoffe.

MERKE

Das Reaktionsmuster des ENS ist vorgegeben und kann nicht durch „Lernen" verändert werden. Es erzeugt die Peristaltik, die an einen intakten Plexus gebunden, aber von extrinsischer Innervierung unabhängig ist.

Neben dem neuralen Regelsystem bestehen vielfältige **neurohumorale Einflüsse** (➤ Tab. 13.5), die die Motorik und Sekretion steuern und im nächsten Abschnitt besprochen werden.

Klinik

Morbus Hirschsprung In seltenen Fällen ist die embryonale Entwicklung des ENS im Kolon gestört. Dies führt zu einer Atonie des Kolons mit hartnäckiger Obstipation (Megacolon congenitum).

Neurovegetative Innervierung Als dritter übergeordneter Regelmechanismus kann die neurovegetative Innervierung bezeichnet werden. Ihre Wirkung lässt sich allgemein wie folgt umschreiben: Der **Parasympathikus** fördert Motorik und Sekretion über cholinerg-muskarinische Neurotransmission, wogegen der **Sympathikus** über noradrenerge Nervenendigungen einen hemmenden Einfluss ausübt. Die Sympathikuswirkung wird vorwiegend über eine Hemmung der cholinergen Neurotransmission (➤ Tab. 13.4) vermittelt, in geringerem Maße durch eine direkte myotrope Wirkung.

Klinik

Pharmaka zur Beeinflussung der Übertragungen Neuroneuronale und neuromuskuläre Übertragungen können pharmakologisch durch Agonisten und Antagonisten beeinflusst werden (➤ Tab. 13.4). Von praktischer Bedeutung sind Atropin (Alkaloid der Tollkirsche), das als Ausgangssubstanz für eine Reihe von krampflösenden und sekretionshemmenden Pharmaka (Anticholinergika) dient, und Parasympathomimetika wie Neostigmin und Carbachol zur Behandlung von Darmatonien. Andere in der Tabelle erwähnte Wirkstoffe finden eher experimentelle Anwendung zur Abgrenzung neuraler und humoraler Einflüsse auf die Funktion des Magen-Darm-Trakts.

ZNS Die vierte und hierarchisch höchste Stufe der Funktionssteuerung des ENS ist das ZNS. Das ZNS ist mit dem ENS über die neurovegetative Innervierung verknüpft. Diese wird wiederum reflektorisch durch viszerosensible Afferenzen beeinflusst. Die Integration afferenter Impulse mit den unten besprochenen humoralen Faktoren erfolgt im ventromedialen und lateralen Hypothalamus und reguliert über Hunger und Sättigung die Nahrungsaufnahme. Diese Regulation wird ausführlicher im ➤ Kap. 14.3.2 besprochen. Der Einfluss des ZNS lässt sich durch Stimulation bestimmter Regionen des ZNS und Registrierung der Wirkung auf die Darmmotorik nachweisen. Allerdings führt die Reizung von Regionen des ZNS zu vielfältigen somatischen Wirkungen, die nicht nur den Magen-Darm-Trakt, sondern auch Harnblasen-, Uterus- und Gefäßmuskulatur betreffen.

Die viszerosensiblen Afferenzen erreichen nur im Fall nozizeptiver Reize das Bewusstsein. Daneben existieren aber permanente Afferenzen von Dehnungs-, Chemo- und Glucorezeptoren, die die Darmmotorik mit regulieren und möglicherweise das Essverhalten steuern. Eine andere Art der Regulation sind genetisch gesteuerte tageszeitliche Schwankungen der Enzymexpression und der Erneuerung des Darmschleimhautepithels. Beide sind auch bei der Effizienz der Verdauung und Resorption beteiligt. Diese Rhythmen dürften durch sog. „Clock"-Gene synchronisiert werden.

Humorale Regulation

Die humorale Regulation der Magen-Darm-Funktion wird durch Stoffe vermittelt, die über eine variable Distanz vom Ort ihrer Freisetzung zur Zielzelle diffundieren und demnach ihre Wirkung erst nach einer Latenzzeit entfalten.

Einteilung Je nach Distanz der Diffusionsstrecke unterteilt man die Übertragung in para- und endokrin. Die Diffusion im Gewebe wird als parakrin, die Verteilung über den Blutkreislauf als endokrin bezeichnet. Ein Spezialfall ist die Neurokrinie, bei der Stoffe aus den Nervenendigungen freigesetzt werden, ohne direkt mit einer postsynaptischen Membran zu kommunizieren.

Endokrine Zellen Die Darmwand ist von einer Vielzahl verschiedener, immunhistochemisch identifizierbarer endokriner Zellen durchsetzt, deren Sekretionsprodukte auf para- oder endokrinem Weg zur Zielzelle gelangen. In der Regel sezerniert eine endokrine Zelle nur ein bestimmtes Hormon oder Peptid („ein Hormon/eine Zelle"-Konzept). Ausnahmen wie z. B. die gemeinsame Sekretion von Serotonin und Substanz P sind aber bekannt.

Prä-Propeptide Peptidhormone werden in der Regel aus Vorläuferproteinen (Prä-Propeptide) während der posttranslatorischen Reifung im Golgi-Apparat oder in den sekretorischen Vesikeln abgespalten und auf einen adäquaten Reiz hin freigesetzt. Die Abspaltung der aktiven Peptide aus ihren Vorläufern ist zellspezifisch und führt im Fall von Gastrin und CCK zu molekularen Formen mit unterschiedlicher Wirkung. ➤ Tab. 13.5 gibt einen Überblick über die wichtigsten, die Magen-Darm-Funktion beeinflussenden Peptidhormone.

„Echte" Hormone Als Hormone im engeren Sinne – also Substanzen, die auf einen bestimmten adäquaten Reiz freigesetzt werden, danach in der Blutbahn nachweisbar sind und durch parenterale Verabreichung eine ähnliche Wirkung wie in vivo entfalten – gelten nur Gastrin, Sekretin, Cholecystokinin (CCK) und „gastric inhibitory peptide" (GIP). Die anderen

Tab.13.5 Intestinale Peptidhormone.

Substanz und Struktur (Aminosäurenzahl)	Sekretionsort Zellen und Organe	Regulation der Freisetzung	Zielzellen	Wirkungsweise	Wirkungen
Sekretin (27)	S-Zellen in Duodenum und Jejunum	S pH < 4,5 im Duodenum, Oleat, Galle	Pankreasausführungsgang	endokrin	S bicarbonatreiche, wässrige Sekretion
			Gallengangepithelzelle		S bicarbonatreiche Cholerese
			G-Zelle		H Gastrinsekretion
„gastric inhibitory peptide" – GIP (42)	K-Zellen in Duodenum und Jejunum	emulgiertes Fett, Glucose im proximalen Dünndarm und Aminosäuren	Magendrüse	endokrin	H Magensaftsekretion (Teil der „Enterogastron"-Wirkung)
			B-Zelle des endokrinen Pankreas		S Insulinsekretion (identisch mit „glucose-dependent insulinotropic peptide", GIP)
vasoaktives intestinales Polypeptid – VIP (28)	Neurone des Plexus	S cholinerg-nikotinisch	glatte Muskelzelle	neurokrin	R Sphinkteren und Gefäßmuskulatur, Erhöhung der Durchblutung H Gastrinsekretion
			Pankreas, Azinuszelle, Darmmukosa		S Elektrolytsekretion in Dünndarm und Pankreas
Gastrin PP101 (34) (17)	G-Zelle Antrum und Pylorus Duodenum	S Peptide, Aminosäuren (Phe, Trp), Ca^{2+} GRP (Vagus) H pH < 3 und Somatostatin	Magendrüsen	endokrin	S Sekretion des Magensafts, trophische Wirkung auf Magenschleimhaut
			Muskulatur des Korpus		K Aktivierung der Peristaltik
			D-Zelle		S Somatostatinsekretion
Cholecystokinin – CCK PP115 (58) (39) (33) (8)	I-Zelle Duodenum und Jejunum	S mizellarisierte Fettsäuren > C_9, Trp, Phe	azinäre Pankreaszelle	endokrin	S enzymreiche Pankreassekretion, trophische Wirkung auf Pankreas
			glatte Muskelzelle der Gallenblase	endokrin	K Entleerung der Gallenblase
			postganglionäre inhibitorische Neurone, Sphincter Oddi	endokrin	R Sphincter Oddi, fördert Gallefluss
			Muskelzellen im Antrum		K verzögerte Entleerung des Magens
	ZNS		ZNS		bewirkt Sattheit, vor allem CCK-8
Somatostatin PP116 (28) (14)	D-Zellen im gesamten Magen-Darm-Trakt	S Fett, Protein, im Magen	Belegzellen, Hauptzellen	parakrin	H Magensaftsekretion
		S β-adrenerge Reize	azinäre Pankreaszelle	endokrin	H Enzymsekretion
		H cholinergmuskarinisch	G-Zelle	parakrin	H Gastrinsekretion
Motilin (22)	M-Zellen Jejunum	S Ansäuerung im Duodenum	glatte Muskelzelle des Magen-Darm-Trakts	endokrin	K induziert myoelektrische Motorkomplexe
„gastrin releasing peptide" PP148(27)	Duodenum, Antrum	S Vagusreizung	G-Zelle	neurokrin	S Gastrinsekretion
Ghrelin (28)	Gr-Zellen der Magendrüsen		Magendrüsen, exokrines Pankreas	para- und endokrin	S Nahrungszufuhr, Gewichtszunahme, orektische Wirkung
	Hypothalamus		Adenohypophyse (STH-Zellen)		
	Hirnstamm		Nucleus arcuatus (Neuropeptid Y)		

Abkürzungen: S (Stimulation); H (Hemmung); K (Kontraktion); R (Relaxation); PP (Prä-Prohormon), ZNS (Zentralnervensystem)

Peptide gelten als Hormonkandidaten, da die oben genannten Kriterien nicht eindeutig erfüllt sind.

13.3.2 Phasen der Regulation

Von der interdigestiven Phase, die etwa mit der Entleerung des Dünndarms einsetzt, bis zur Nahrungsaufnahme stehen vor allem das Motilin und Ghrelin als regulierende Faktoren im Vordergrund. Motilin steuert die myoelektrischen Motorkomplexe, Ghrelin erzeugt vermutlich über seine hypothalamischen Wirkungen Hunger und stimuliert die Magen- und Pankreassekretion. Die digestive Phase wird durch die Nahrungsaufnahme eingeleitet. Ihr folgen in zeitlicher Staffelung Verdauung, Absorption und Defäkation. Dieser Folge von Vorgängen entsprechen die kephale, gastrale und intestinale Phase der Magen-Darm-Funktionen. Jede Phase wird auf eine bestimmte Weise gesteuert, wobei entweder neurale oder humorale Einflüsse im Vordergrund stehen.

Kephale Phase

Die kephale Phase wird eingeleitet durch den Anblick, Geruch oder Geschmack der Speise. Seit den klassischen Versuchen von Pawlow 1889, die zum Begriff des „bedingten Reflexes" führten, weiß man, dass die bloße Vorstellung von Speise die Magensekretion stimuliert. Die Impulse entstehen teilweise im Diencephalon und im limbischen System und werden ausschließlich über den N. vagus zum Korpus und Antrum des Magens geführt. Auch Hypoglykämie und Emotionen aktivieren über zentrale Mechanismen die Magensaftsekretion.

Speichelsekretion Zunächst wird während der kephalen Phase die Speichelsekretion angeregt. Diese wird ausschließlich durch **autonome Reflexe** gesteuert. Durch Chemorezeptoren (Geruch, Geschmack) in der Nase und auf der Zunge, aber auch durch taktile und propriozeptive Reize beim Kauen werden Afferenzen zur Medulla oblongata geleitet, die dort auf efferente Nerven umgeschaltet werden. Diese efferenten Nerven verlaufen als parasympathische Fasern mit dem N. glossopharyngeus oder als sympathische Fasern entlang den Gefäßen zu den Speicheldrüsen. Die Reizung des **Parasympathikus** bewirkt eine lang anhaltende Sekretion eines serösen, proteinarmen Speichels, die sich durch Atropin hemmen lässt. Die Reizung des **Sympathikus** bewirkt dagegen eine vorübergehende Sekretion eines muzinhaltigen, viskösen Speichels. Bei länger dauerndem Sympathikotonus versiegt die Sekretion und führt zu einer störenden Mundtrockenheit.

MERKE

Der Speichelfluss ist stark den bedingten Reflexen im Sinne Pawlows unterstellt: Bereits die Vorstellung einer schmackhaften Speise regt seine Sekretion an.

Magensaftsekretion Die kephale Phase kann bis zu 40% der Maximalsekretion des Magensafts induzieren. Sie setzt innerhalb weniger Minuten ein und verebbt nach 15–30 Minuten, wenn keine Nahrung aufgenommen wird. Die Magensekretion wird dabei durch Ansäuerung im Antrum gehemmt.

Vagale Efferenzen stimulieren über cholinerge Neuronen die Magensaftsekretion einerseits direkt durch Aktivierung muskarinischer Rezeptoren der Belegzellen, andererseits indirekt über eine peptiderge, durch Atropin nicht hemmbare Vaguswirkung durch Freisetzung von **Gastrin.** Als Überträgersubstanz wird hier das „gastrin releasing peptide" (GRP, ➤ Tab. 13.5) vermutet. Gastrin stimuliert die Säuresekretion über Gastrinrezeptoren an der Belegzelle.

Auch **Histamin,** das aus Mastzellen der Fundusmukosa – über noch unbekannte Reize – freigesetzt wird, bewirkt eine starke Säuresekretion. Histamin potenziert die Wirkung von Gastrin und Acetylcholin, wirkt selbst aber auch auf spezifische H_2-Rezeptoren der Belegzelle. Diese lassen sich durch H_2-Rezeptorenblocker wie Cimetidin spezifisch hemmen, was für die Therapie von Ulkuskrankheiten ausgenutzt wird.

Gastrale Phase

Der Eintritt des Speisebreis in den Magen leitet die gastrale Phase ein.

Dehnungsreize Die Füllung des Magens führt über vagale Afferenzen einerseits zur rezeptiven Relaxation, andererseits zu einer Stimulierung der Magendrüsen über cholinerg-muskarinische Rezeptoren. Die Dehnungsreize bei der Füllung regen auch die Gastrinfreisetzung im Antrum an.

Chemische Reize Der angedaute Speisebrei wirkt ferner über chemische Reize: Peptide und Aminosäuren (u. a. Phenylalanin und Tryptophan) führen eine Gastrinsekretion herbei. Andere mit der Nahrung aufgenommene Substanzen regen die Magensaftsekretion direkt an. Dazu gehören Kaffee (auch koffeinfrei), hochprozentiger Alkohol, Calcium, aber auch Wein und Bier – unabhängig vom Alkoholgehalt.

Gastrokolischer Reflex Eine alltägliche Beobachtung ist die Auslösung einer Massenbewegung im Kolon bei der Nahrungsaufnahme. Man nennt den zeitlich mit der gastralen Phase zusammenhängenden Defäkationsdrang den gastrokolischen „Reflex". Dabei handelt es sich kaum um einen eigentlichen neuralen Reflex, sondern um eine humorale Wirkung von Gastrin.

Regulation Die gastrale Phase wird durch Ansäuerung des Mageninhalts im Antrum auf pH 2 beendet. Der niedrige pH-Wert setzt Somatostatin frei, welches die Sekretion von Gastrin hemmt. Damit wird die Magensaftsekretion auf effiziente Weise reguliert. Nach Erschöpfen der Pufferkapazität des Speisebreis sinkt sein pH-Wert ab, was eine weitere Säuresekretion unterbindet.

Intestinale Phase

Nach Übertritt des Speisebreis in das Duodenum werden zunächst fördernde, dann vor allem hemmende Einflüsse auf die Magensaftsekretion ausgeübt. Proteine, Peptide und Amino-

säuren wie auch die Dehnung des Duodenums fördern die Magensaftsekretion über nicht identifizierte humorale Faktoren.

Eine anschließende Ansäuerung des Duodenums durch sauren Chymus wie auch der Übertritt von Fett oder hyperosmolarer Flüssigkeit führen zu 3 verschiedenen Wirkungen:

- Aktivierung der Pankreassekretion,
- Kontraktion der Gallenblase,
- Hemmung der Magensekretion.
- Diese Wirkungen werden vor allem humoral, zum Teil aber auch durch sympathische Efferenzen als **enterogastrischer Hemmreflex** vermittelt. Für die humorale Regulation stehen Sekretin, Cholecystokinin und „gastric inhibitory peptide" im Vordergrund (➤ Tab. 13.5).

Sekretin Dieses bereits von Bayliss u. Starling 1902 beschriebene Hormon wird in den S-Zellen des Duodenums und des Jejunums gebildet und bei Ansäuerung unter pH 4,5 sezerniert. Seine Hauptwirkung entfaltet das Hormon im Pankreas, wo es an den Ausführungsgängen eine wässrige, bicarbonatreiche Sekretion hervorruft. Diese Wirkung wird über eine intrazelluläre Erhöhung des cAMP vermittelt und durch CCK verstärkt (➤ Abb. 13.11). Eine ähnliche und damit choleretische Wirkung des Sekretins wird bei den Gallengängen beobachtet.

Cholecystokinin (CCK) Dieses den I-Zellen des Antrumbereichs und dem Duodenum entstammende Polypeptidhormon wird vor allem durch mizellarisierte Fettsäuren, die mehr als neun C-Atome enthalten, angeregt, ferner durch Peptide, Aminosäuren (Phe, Trp) und Glucose. Das CCK induziert eine enzymreiche Pankreassekretion durch eine direkte, rezeptorvermittelte Stimulation der azinären Zelle. Die Signalwirkung wird über eine Erhöhung des intrazellulären Calciums und des Diacylglycerols hervorgerufen. Seine Wirkung wird durch Sekretin verstärkt. Diese synergistische Wirkung lässt sich zum Teil dadurch erklären, dass Sekretin und CCK auf 2 verschiedene Second-Messenger-Systeme wirken (➤ Abb. 13.11). Die Pankreaswirkung des CCK wurde früher einem anderen Hormon, dem Pankreozymin, zugeschrieben, das sich als identisch mit CCK erwiesen hat. Das CCK übt auf die Bauchspeicheldrüse auch trophische Wirkungen aus.

Ein anderer Angriffspunkt des CCK ist die glatte Muskelzelle der Gallenblase. CCK führt zu einer Kontraktion **(cholezystagoge Wirkung).** Die gleichzeitig zu beobachtende Relaxation des Sphincter Oddi wird indirekt über eine Stimulation postganglionärer motorischer Fasern gesteuert. Das CCK verzögert die Magenentleerung und vermittelt einerseits deswegen, andererseits vermutlich durch eine Wirkung von CCK-8 im ZNS das Gefühl der Sattheit.

162 Text: Hormontypische Wirkungen

„Enterogastron" Der Übertritt des Chymus ins Duodenum hemmt auf humoralem Weg die Magensekretion. Eine einzelne Substanz ist für diese Wirkung nicht allein verantwortlich, wie die historische Bezeichnung „Enterogastron" vermuten lässt. CCK und GIP haben Enterogastronwirkung. Das GIP fördert überdies die Insulinsekretion, was zu einer zufällig gleichlautenden Abkürzung für dieses Peptid (➤ Tab. 13.5) führt. Zwei im Ileum und im Kolon gebildete Peptide wirken ebenfalls als Enterogastrone, nämlich Peptid YY und Neurotensin. Die Sekretion dieser Peptide wird durch die Präsenz von Fett im Ileum stimuliert. Ihre Wirkung besteht vermutlich indirekt in einer Vagushemmung.

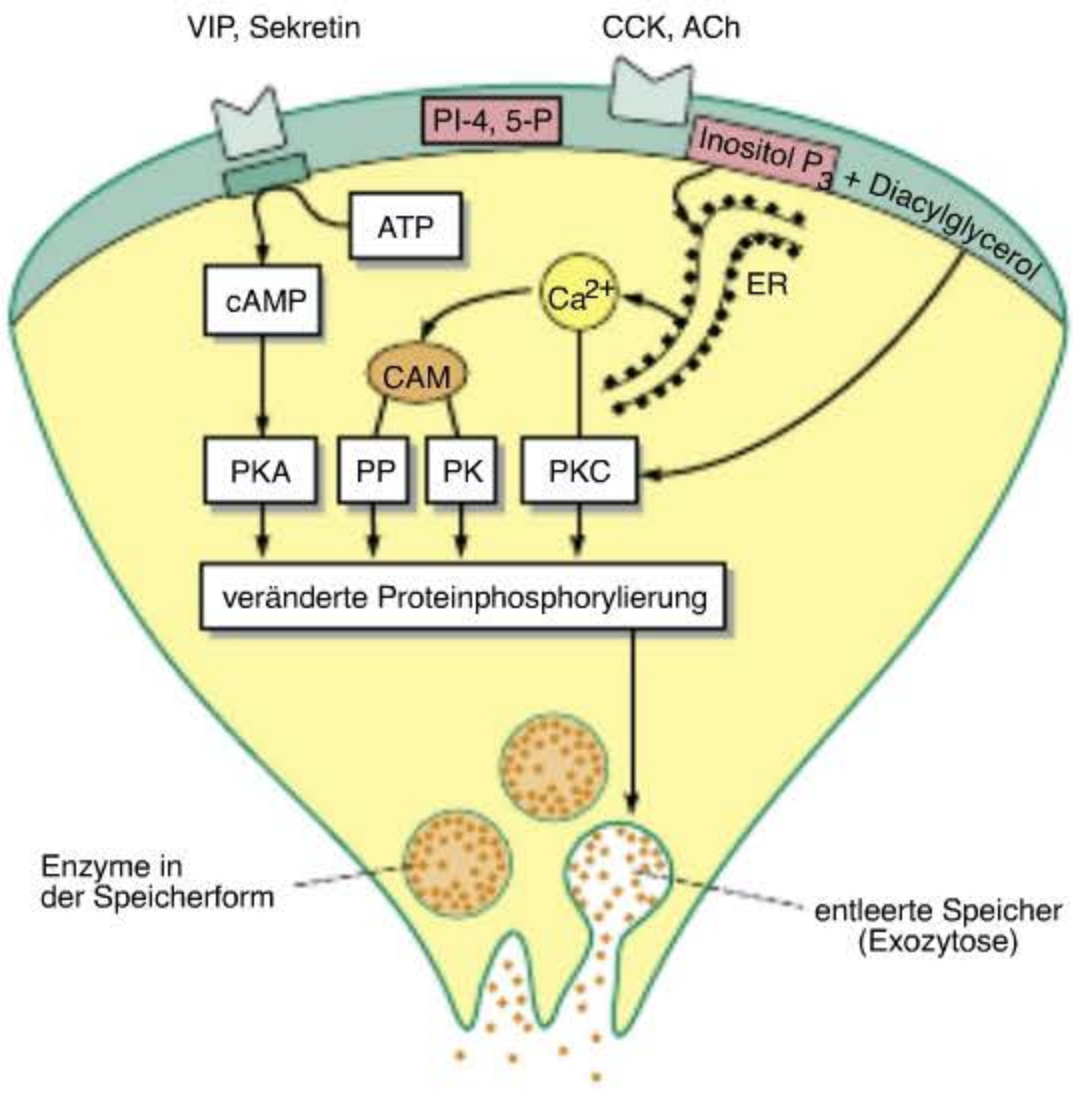


Abb. 13.11 Stimulations-Sekretions-Kopplung der azinären Pankreaszelle. VIP und Sekretin regen die Adenylatcyclase über spezifische Rezeptoren an. CCK und Acetylcholin (muskarinisch) wirken ebenfalls über spezifische Rezeptoren und bewirken eine Aktivierung des Phosphoinositolsystems. Die entsprechenden Transmitter stimulieren Phosphorylierungsreaktionen und bewirken damit die Exozytose von Zymogengranula. An den Phosphorylierungsreaktionen sind die cAMP-abhängige Proteinkinase A (PKA), die calmodulinabhängige (CAM) Proteinkinase (PK) und Proteinphosphatase (PP) sowie die diacylglycerolabhängige Proteinkinase C (PKC) beteiligt.

13.3.3 Regulation des intestinalen Blutflusses

Die intestinale Durchblutung ist sehr anpassungsfähig: Während das Splanchnikusgebiet unter Ruhebedingungen etwa ein Drittel des Herzzeitvolumens erhält, reduziert sich die intestinale Durchblutung bei erhöhter körperlicher Aktivität (s. a. ➤ Abb. 8.58) und verdoppelt sich – im Vergleich zum Ruhezustand – nach Nahrungsaufnahme. Eine Besonderheit ist die Durchblutung der Leber: Sie bezieht arterielles Blut aus der A. hepatica (ca. 0,5 l/min) und venöses Blut aus der Pfortader (ca. 1 l/min). Der Druck in der Pfortader beträgt 10 mmHg, ist also doppelt so hoch wie in der V. hepatica (5 mmHg).

164 Text: Mediatoren für die Anpassung der intestinalen Durchblutung

Klinik

Portale Hypertension Eine Erhöhung des Pfortaderdrucks (portale Hypertension) durch eine Lebervernarbung (Zirrhose, z. B. als Folge übermäßigen Alkoholkonsums oder einer chronischen Hepatitis) führt zu einem dauerhaft erhöhten Venendruck im Splanchnikusbereich und einer Transsudation von Plasmaflüssigkeit in den Abdominalraum. Die Folge des erhöhten Venendrucks sind leicht blutende Venenschwellungen im Ösophagus (Varizen) und Aszites.

13.4 Verdauung

Zur Orientierung

Am Abbau der aufgenommenen Nahrung sind verschiedene Enzyme beteiligt. Diese sind Bestandteil der verschiedenen „Verdauungssäfte". Zusätzlich zu den sezernierten Enzymen wirken auf der Lumenseite an die Bürstensaummembran gebundene Hydrolasen an der Verdauung mit. Ziel der Verdauung ist die Zerlegung der Nahrung in eine absorbierbare Form. Damit geht eine Auflösung antigener Eigenschaften der Nahrungsstoffe einher. Die kleinmolekularen Verdauungsprodukte wie Glucose, aromatische Aminosäuren und Fettsäuren stimulieren enteroendokrine Zellen und üben damit auch eine regulatorische Funktion aus. ➤ Abb. 13.11 zeigt, auf welchem Weg Verdauungsenzyme aus der azinären Pankreaszelle freigesetzt werden.

13.4.1 Kohlenhydrate

Zusammensetzung 60% der täglich aufgenommenen Kohlenhydrate bestehen aus dem Polysaccharid Stärke, 30% aus Saccharose (Rüben-, Rohrzucker) und ungefähr 10% aus Lactose (Milchzucker). Daneben treten kleine Mengen an freier Glucose (Traubenzucker) und freier Fructose (Fruchtzucker) auf.

α-Amylase Stärke wird durch die α-Amylase (Speichel, Pankreas, Brunner-Drüsen) in Maltose (Disaccharid), Maltotriose und Grenzdextrine abgebaut; die α-Amylase kann die 1,6-glykosidischen Bindungen in Stärkemolekülen (Amylopektin) nicht spalten. Die 1,4-glykosidischen Bindungen (Amylose, Amylopektin) kann sie nur spalten, wenn sie nicht in Nachbarschaft zu einer 1,6-Bindung vorliegen. Trotz des niedrigen pH-Werts im Magen ist im Inneren von Chymuspartikeln nur eine beschränkte Wirkung der α-Amylase möglich. Die daraus entstehenden Oligosaccharide (s. o.) werden durch Hydrolasen auf der Bürstensaummembran (➤ Abb. 13.12) zu Glucose abgebaut.

Lactase und Saccharase Lactose wird durch das Bürstensaummembran-Enzym Lactase in Galactose und Glucose zerlegt und Saccharose durch die Saccharase zu Glucose und Fructose.

Verdaubarkeit von Kohlenhydraten Die Verdaubarkeit der Kohlenhydrate richtet sich nach den Spezifitäten der Enzyme. Da im Lumen des Intestinaltrakts keine β-Glucosidase vorkommt, sind β-glucosidisch verknüpfte Polysaccharide wie Cellulose unverdaulich. Ähnliches gilt für Blutgruppensubstanzen. Das Antigen der Blutgruppe A enthält einen α-glykosidisch gebundenen N-Acetylgalactosamin-Rest, dasjenige der Blutgruppe B einen α-glykosidisch gebundenen Galactoserest. Da beide wegen des Fehlens der entsprechenden α-Glykosidasen nicht gespalten werden, erzeugen sie beim Menschen eine Immunantwort. Diese Immunantwort gegen α-gebundene Galactosereste ist eine der Ursachen der akuten Abstoßung von Fremdgewebe (Allo- oder Xenotransplantate).

Klinik

Lactase-Mangel Aus genetischen Gründen kann es zu Störungen im Kohlenhydratstoffwechsel kommen. Am häufigsten ist der Lactase-Mangel, bei dem Lactose nicht abgebaut werden kann. Lactose bleibt im Darmlumen zurück, und es kommt zum Rückhalt von Wasser im Darmlumen (osmotische Diarrhö).

13.4.2 Proteine/Peptide

Proteine werden aus Fisch, Fleisch, Milch-, Eier- und Pflanzenprodukten aufgenommen.

Die hydrolytischen Enzyme, die am Abbau der Proteine (Peptide) bis zu den Oligopeptiden beteiligt sind, werden in inaktiver Form von den Hauptzellen der Magendrüse (Pepsinogen) und Azinuszellen des Pankreas (Trypsinogen, Chymotrypsinogen; Procarboxypeptidasen) abgegeben und im Magen bzw. Darm aktiviert.

MERKE

Proteine werden im sauren Milieu des Magenlumens denaturiert, durch Pepsin angedaut und im neutralen Milieu des Darmlumens durch die pankreatischen Proteasen weiter hydrolysiert (➤ Tab. 13.2).

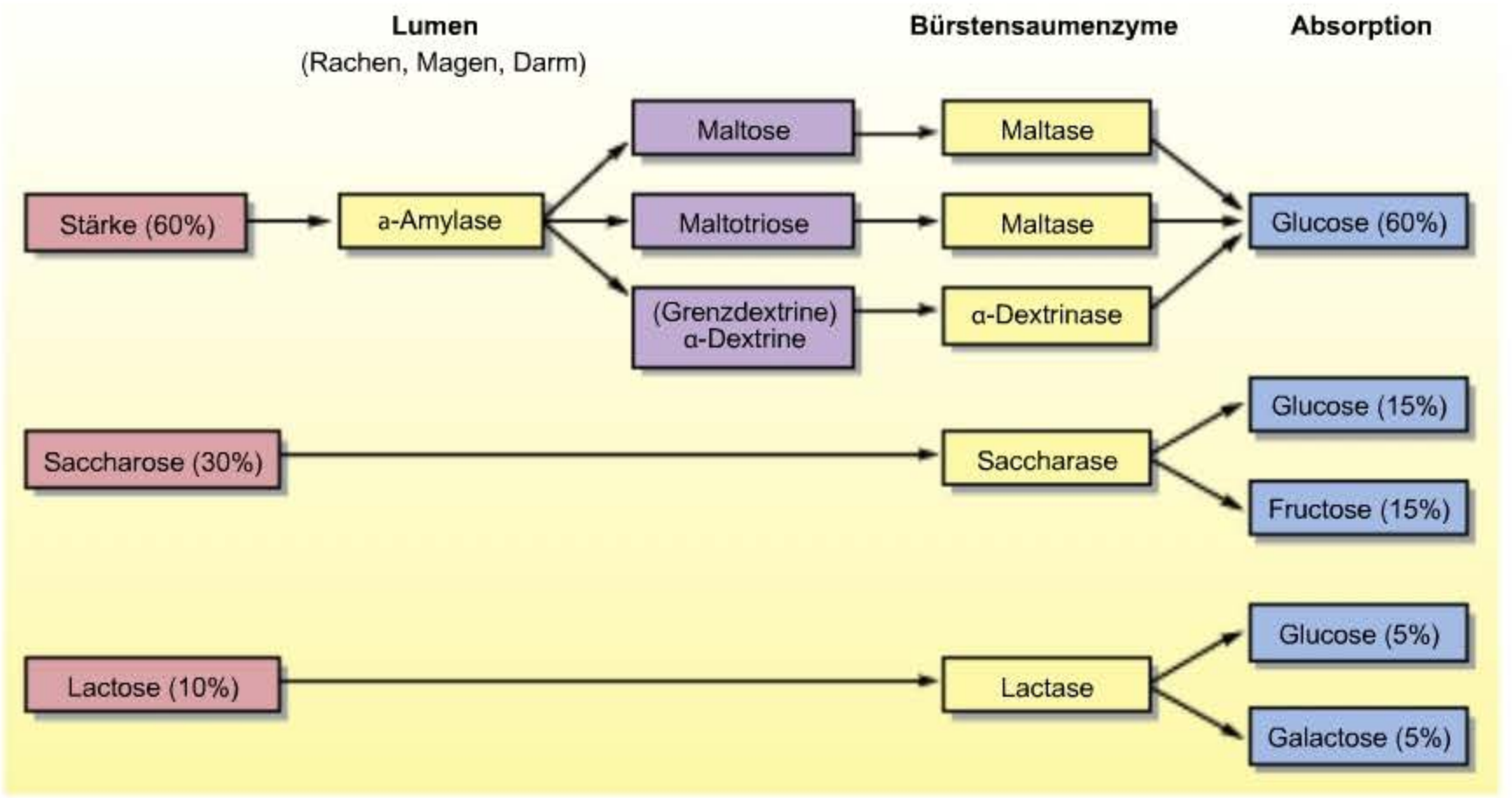


Abb. 13.12 Verdauung der Kohlenhydrate. Dargestellt sind die jeweilige Lokalisation der am Kohlenhydratabbau beteiligten Enzymsysteme, die absorbierbare Kohlenhydratform sowie deren prozentuale Verteilung (100% = aufgenommene Menge).

Durch die koordinierte Hydrolyse im Magen- und Darmlumen entstehen Oligopeptide (6–7 Aminosäurereste) und Aminosäuren. Die Hydrolyse durch **Pepsin** ist quantitativ von eher untergeordneter Bedeutung. Durch Pepsin werden weniger als 20% der üblichen Nahrungseiweiße verdaut.

Die Verdauung durch die proteolytischen **Enzyme des Pankreas** (Darmlumen) ist vollständig und ergibt zu etwa 30–40% freie Aminosäuren und den Rest als Oligopeptide. In der Bürstensaummembran gelegene **Peptidasen** sind am weiteren Abbau beteiligt.

Absorbierbar sind freie L-Aminosäuren und vor allem auch Di- und Tripeptide. Diese werden erst intrazellulär zu freien Aminosäuren hydrolysiert, bevor sie an das Pfortaderblut abgegeben werden. Die Abbauprodukte des Nahrungsproteins können zu über 60% in Form von Di- und Tripeptiden absorbiert werden.

13.4.3 Fette

Etwa 90% der Nahrungsfette sind Triglyceride mit hauptsächlich langkettigen Fettsäuren. Der übrige Teil besteht aus Cholesterin, Cholesterinestern, Phospho- und Glykolipiden.

Cholesterinester und Triglyceride (apolare Lipide) dienen vor allem als Vorratsformen, aus denen energiereiche Spaltprodukte (freie Fettsäuren) bzw. wichtige Stoffwechselausgangsprodukte (Cholesterin, essenzielle Fettsäuren) gewonnen werden. Phospholipide und Cholesterin sind polare Lipide. Sie sind wichtige Bestandteile von Zellmembranen.

Vor der Emulgierung durch die Gallensäuren (➤ Kap. 13.2.2) haben die Fetttröpfchen (Form der Lipide im Magen) einen Durchmesser von ca. 100 nm, nach Emulgierung ca. 5 nm. Diese Oberflächenvergrößerung ist ein wesentlicher Faktor bei der Aktivierung der Fettverdauung durch Gallensäuren (s. u.).

Bei der Lipidverdauung muss man zwischen den eigentlichen **Hydrolyseschritten** und der **Mizellenbildung** unterscheiden. Die Mizellarisierung ist für die intestinale Absorption notwendig.

Lipidverdauung

Triglyceride Für die Verdauung der Triglyceride sind Lipasen verantwortlich. Lipase wird bereits von der Zunge abgegeben. Dieses Enzym wirkt hauptsächlich im sauren Milieu des Magens und überführt Triglyceride in Mono- und Diglyceride. Die wichtigste Form der Pankreaslipase ist die **Lipase B.** Um mit den durch Gallensäure emulgierten Fetten (Fetttröpfchen) reagieren zu können, benötigt die Lipase B einen Kofaktor, die Colipase, die vom Pankreas abgegeben wird. Das Pankreas sezerniert außerdem **Lipase A.** Diese wird von Gallensäuren aktiviert. Für die Milchfettverdauung ist auch die **Milchlipase** von Bedeutung. Sie wird in den Milchdrüsen gebildet, übersteht die Magenpassage und wird ebenfalls durch Gallensäure aktiviert.

Phospholipide Phospholipide werden durch das Pankreasenzym **Phospholipase A_2** in Anwesenheit von Calcium und Gallensäuren in Lysophospholipide überführt. Phospholipase A_2 muss aber im Darm zunächst proteolytisch aktiviert werden.

Cholesterinester Die durch die Nahrung aufgenommenen Cholesterinester werden unter Mitwirkung der Gallensäuren durch das Pankreasenzym **Cholesterinesterase** gespalten.

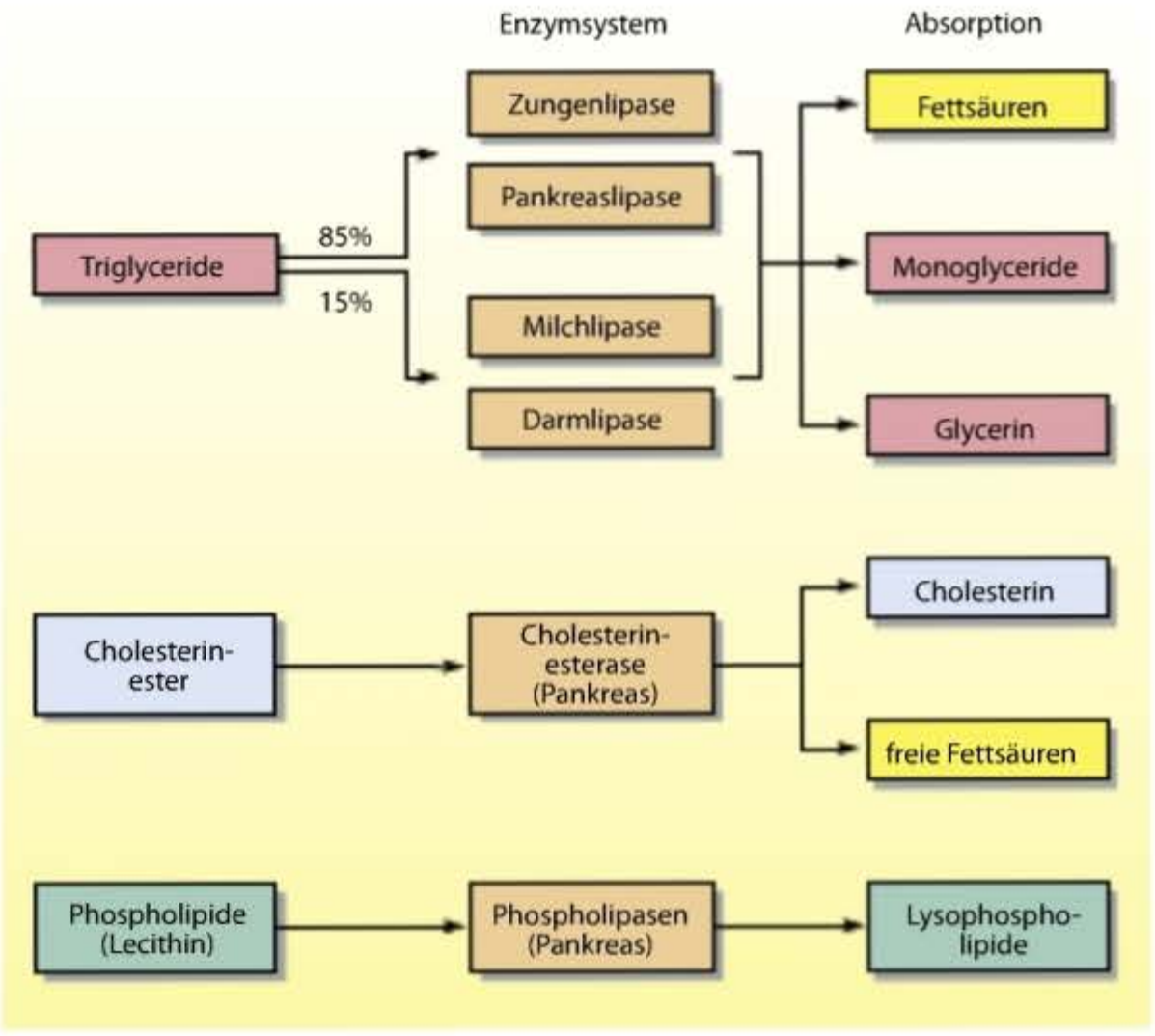


Abb. 13.13 Verdauung der (Nahrungs-)Lipide. Dargestellt sind die wichtigsten Abbauwege für Lipide und deren resorbierbare Formen.

Glykolipide Glykolipide werden durch die Bürstensaumlactase-Phlorizin-Hydrolase gespalten.

Die wichtigsten Schritte der Verdauung von Lipiden sind in ➤ Abb. 13.13 zusammengefasst.

Die lipolytischen Reaktionen sind normalerweise sehr effektiv. Das Pankreas scheidet einen Überschuss an lipolytischer Enzymaktivität aus. Bereits bevor die Duodenalpassage zur Hälfte abgelaufen ist, sind 80% der Nahrungsfette gespalten. So ist eine **Lipidmaldigestion** erst bei sehr ausgeprägter Insuffizienz des Pankreas feststellbar.

Mizellenbildung

Eine wichtige Aufgabe der mit der Galle sezernierten Gallensäuren ist die Mizellenbildung (➤ Abb. 13.10). Die Hydrolyseprodukte der Lipidverdauung (Lipolyse) sind schlecht wasserlöslich. Sie werden daher in Mizellen unter Mitwirkung von Gallensäuren aufgenommen. Die Mizelle dient als Träger der Lipidmoleküle zum Ort der Lipidabsorption an der Bürstensaummembran wie auch als Substrat lipolytischer Reaktionen. Die Mizelle besteht hauptsächlich aus konjugierten Gallensäuren und freien Fettsäuren, sowie Lysophospholipiden, Cholesterin und auch aus fettlöslichen Vitaminen (molekulare Verhältnisse ca. 35/45/5/2/1). Die ungeladenen Molekülreste sind dabei gegen das Innere der Mizelle gerichtet.

13.5 Absorption

Zur Orientierung

Der intestinalen Absorption liegt eine stark vergrößerte epitheliale Oberfläche zugrunde. Salz und Wasser werden trans- und parazellulär absorbiert:

- mit großen Transportraten und großen parazellulären Anteilen im Dünndarm,
- mit kleineren Transportraten und geringen parazellulären Anteilen im Dickdarm.

Die Transportleistungen der Epithelzellen werden durch spezifische Transportsysteme bewirkt, deren unterschiedliche zelluläre Lokalisation Grundlage für die Absorption bzw. auch die Sekretion sein kann. Die Na^+-Pumpe ist der unmittelbar energieverbrauchende Mechanismus und ist basolateral gelegen. Der parazelluläre Transport wird durch transepitheliale Gradienten (Osmolyten, Ionen), die zum Teil durch die zelluläre Transportleistung aufgebaut werden, angetrieben. Verschiedene organische und anorganische kleinmolekulare Substanzen (z. B. Nährstoffe wie Zucker und Aminosäuren, Phosphat und Sulfat, Vitamine, Gallensäuren) werden weitgehend im Dünndarm und meist natriumgekoppelt transportiert, der Transport von Peptiden ist protonengekoppelt. Fette werden nach gallensäureabhängiger Mizellenbildung im Dünndarm absorbiert. Für die Aufnahme von Calcium, Eisen und anderen Ionen sind ebenfalls selektive Transportmechanismen im Darmepithel vorhanden.

Im Dünn- und Dickdarm werden große Mengen isotoner Flüssigkeit resorbiert (ca. 8,5 l/d) und die organischen Nahrungsbestandteile praktisch vollständig absorbiert.

Das Flüssigkeitsangebot an den Darm besteht aus:

- 1–2 l oraler Flüssigkeitsaufnahme,
- 1–1,5 l hypo-/isotonem Speichelsekret (je nach Flussrate),
- 2–3 l isotonem Magensekret,
- 1–1,5 l isotonem Gallen-Pankreas-Sekret,
- 3 l isotoner Dünndarmflüssigkeit.

Die **Wasserabgabe im Dünndarm** beruht teilweise auf einem osmotischen Wasserentzug aus dem Interstitium beim Übertritt eines hypertonen Chymus aus dem Magen bzw. auf der Erhöhung der Anzahl osmotisch aktiver Substanzen bei der Hydrolyse von Makromolekülen. Dadurch wird der Chymus isoton. Spezielle Regulationsmechanismen sind an der Kontrolle der Magenentleerung beteiligt (➤ Kap. 13.3.2, intestinale Phase), um das Angebot von osmotischen Äquivalenten zu begrenzen und so eine erhöhte intestinale Wasserabgabe zu vermeiden.

Dieser intestinalen isotonen Wasserzufuhr (9 l) steht eine isotone Wasserresorption von 8,5 l im Dünndarm und weniger als 0,5 l im Kolon gegenüber. Somit wird nur eine geringe Menge (100 ml/d) über den Stuhl ausgeschieden.

Die organischen Nahrungsstoffe werden, soweit sie verdaubar sind, im Dünndarm absorbiert. Im Kolon werden nur wenige organische Substanzen (kurzkettige Fettsäuren) absorbiert.

13.5.1 Allgemeine Prinzipien

Funktionelle Anatomie

Dünndarm

Der Dünndarm hat je nach Kontraktionszustand der Längsmuskulatur eine Länge von 3–4 m. Er beginnt am Magenausgang mit dem Duodenum und setzt sich als Jejunum und Ileum fort.

Absorptive Oberfläche Das Epithel des Dünndarms ist aufgrund seiner Oberflächenvergrößerung für die Absorption großer Mengen von Salzen, Wasser und organischen Nahrungsstoffen geeignet. Die Grenzfläche Epithel/Lumen ist durch Faltungen gegenüber der Oberfläche eines innen glatten zylindrischen Körpers mit gleichem Durchmesser um einen Faktor von ca. 600 vergrößert. Die absorptive Gesamtoberfläche des Dünndarms beträgt ca. 200 m^2. Erreicht wird diese enorme Fläche durch eine mehrfache Faltung, wobei die mikroskopischen Faltungen die effektivste Oberflächenvergrößerung ergeben:

- makroskopisch erkennbare, ca. 1 cm hohe **Falten** von Mukosa und Submukosa (führen nur zu einer Flächenzunahme um das 3–4-Fache),
- **Zottenfaltung** des Epithels **(Villi)** mit einer Höhe von ca. 1 mm und einem Durchmesser von 0,1 mm,
- fingerartige Ausstülpungen der absorptiven Epithelzellen (Bürstensaum der Enterozyten, Mikrovilli).

Epithelregeneration An den Zottenspitzen wird das Epithel kontinuierlich erneuert, d. h., neue Zellen wachsen aus den Lieberkühn-Krypten nach und erneuern die gesamte Epithelschicht innerhalb von 3–6 Tagen.

Enterozyten Funktionell unterscheidet man zwischen den Enterozyten der Krypten und denen der Zotten. Die Absorption ist am größten an der Zottenspitze und am geringsten in den Krypten. Dort sind dagegen die Mechanismen zur Salz- und Wassersekretion ausgeprägt. Somit ändert die Epithelzelle ihre Eigenschaften auf dem Weg von der Krypte zur Zottenspitze.

Becherzellen Zusätzlich zu den Enterozyten besteht das Epithel aus Becherzellen, die Muzine abgeben.

Weitere Zelltypen in den Krypten In den Krypten (Lieberkühn-Krypten, Glandulae intestinales) finden sich außer den elektrolytsekretorischen Zellen:

- mitotisch aktive Stammzellen, aus denen die Enterozyten hervorgehen,
- endokrine Zellen (argentophile Zellen) zur Abgabe verschiedener gastrointestinaler Hormone (➤ Tab. 13.5),
- Paneth-Zellen, deren Funktion unklar ist.

Im Duodenum sind im subepithelialen Gewebe (Tela submucosa) noch die **Brunner-Drüsen** eingelagert (➤ Kap. 13.2.2). Sie sezernieren einen alkalischen Schleim mit einem pH-Wert von 8,2–9,3. Der Schleim besitzt aufgrund seiner Bicarbonatkonzentration eine große Pufferkapazität und schützt die Dünndarmschleimhaut vor HCl.

Dickdarm

Der Dickdarm hat eine Länge von ca. 120–150 cm und ist unterteilt in Zäkum, Colon ascendens, Colon transversum, Colon descendens, Colon sigmoideum und Rektum.

Die **Kolonmukosa** ist durch tiefe Einsenkungen charakterisiert, die sog. Krypten, mit einer Tiefe von etwa 1 mm. Die Kolonoberfläche sowie die oberen Regionen der Krypten tragen Kolonozyten mit dichtem, jedoch kürzerem Mikrovillibesatz als im Dünndarm. Zotten (Villi) fehlen im Kolon.

Auch im Kolon findet eine **Zellreifung** aus den Krypten zur Darmoberfläche statt. Die Krypten sind besonders reich an muzinproduzierenden Becherzellen. Die übrige Zellpopulation der Kolonkrypten ähnelt derjenigen der Dünndarmkrypten.

Die **absorptiven Mechanismen** gleichen denen des Dünndarms in Bezug auf Salz und Wasser. Organische Stoffe werden im Kolon jedoch nur beschränkt absorbiert (➤ Kap. 13.5.1).

Epithelialer Salz- und Wassertransport

Transportrichtung Der Transport von gelösten Stoffen und Wasser kann prinzipiell vom Darmlumen zur Serosaseite (Blut/Interstitium) wie auch umgekehrt gerichtet sein. Als **Absorption** bezeichnet man die Aufnahme aus dem Darmlumen, **Se-**

kretion ist die entgegengesetzte Abgabe ins Lumen. Der Nettotransport ergibt sich aus der Differenz dieser beiden Flüsse.

Ein gerichteter Transport (Absorption/Sekretion) setzt eine funktionelle Polarität der Enterozyten voraus. Die Bürstensaummembran ist also funktionell von der basolateralen Membran verschieden. Benachbarte Enterozyten sind an der luminalen Zellseite durch Schlussleisten (Tight Junctions) verbunden, die den Interzellulärraum gegen das Lumen abgrenzen. Somit besteht der Epithelverband aus den Epithelzellen und den durch die Schlussleisten abgedichteten Interzellulärräumen.

Transzelluläre und parazelluläre Transportwege Man unterscheidet den transzellulären (durch die Zelle hindurch) und parazellulären (durch die Schlussleisten hindurch) Transportweg (➤ Abb. 13.14). Die Bedeutung des transzellulären bzw. parazellulären Transportwegs ist für die verschiedenen Darmabschnitte unterschiedlich: Im Dünndarm ist der parazelluläre Weg eher „undicht", bis zu 90% des Stofftransports erfolgen über diesen Weg. Im Kolon ist das Epithel dagegen 3–4-mal „dichter".

Passive Permeabilität Der parazelluläre Transport wird auch als passive Permeabilität bezeichnet. Er hängt von den Triebkräften wie dem osmotischen Gradienten für den Wasserfluss und elektrochemischen bzw. chemischen Gradienten für den Stofftransport ab. Die Permeabilität der Schlussleiste entspricht der „Porengröße" für ungeladene Moleküle und der Ionenselektivität. Der ungefähre Durchmesser der Poren beträgt im Jejunum 0,8 nm, im Ileum 0,4 nm und im Kolon 0,2 nm.

Die Schlussleisten tragen negative Festladungen. Dadurch erhalten Kationen eine bevorzugte Permeabilität. Im Ileum ist z. B. die passive Permeabilität für Na^+ 7-mal so groß wie die für Cl^-. Setzt man das Epithel Ionengradienten aus, ergibt sich eine transepitheliale elektrische Potenzialdifferenz aus der unterschiedlichen Permeabilität der positiven und negativen Ionen **(Strömungspotenzial).**

Aktiver Na^+-Transport Auch in Abwesenheit von Strömungspotenzialen sind bei optimaler Energieversorgung transepitheliale elektrische Potenziale messbar, die auf der Serosaseite gegenüber dem Lumen positiv sind. Diese werden durch eine aktive Transportleistung der Epithelzellen verursacht (Transportpotenzial) und sind unter normalen physiologischen Bedingungen in sämtlichen Darmabschnitten auf einen absorptiven aktiven Na^+-Transport zurückzuführen.

Hauptsächlich aufgrund der passiven Transporteigenschaften und weniger wegen der unterschiedlichen Transportraten nimmt die transepitheliale Potenzialdifferenz von ca. 3 mV im Duodenum bis ca. 40 mV im Rektum zu. Primär verantwort-

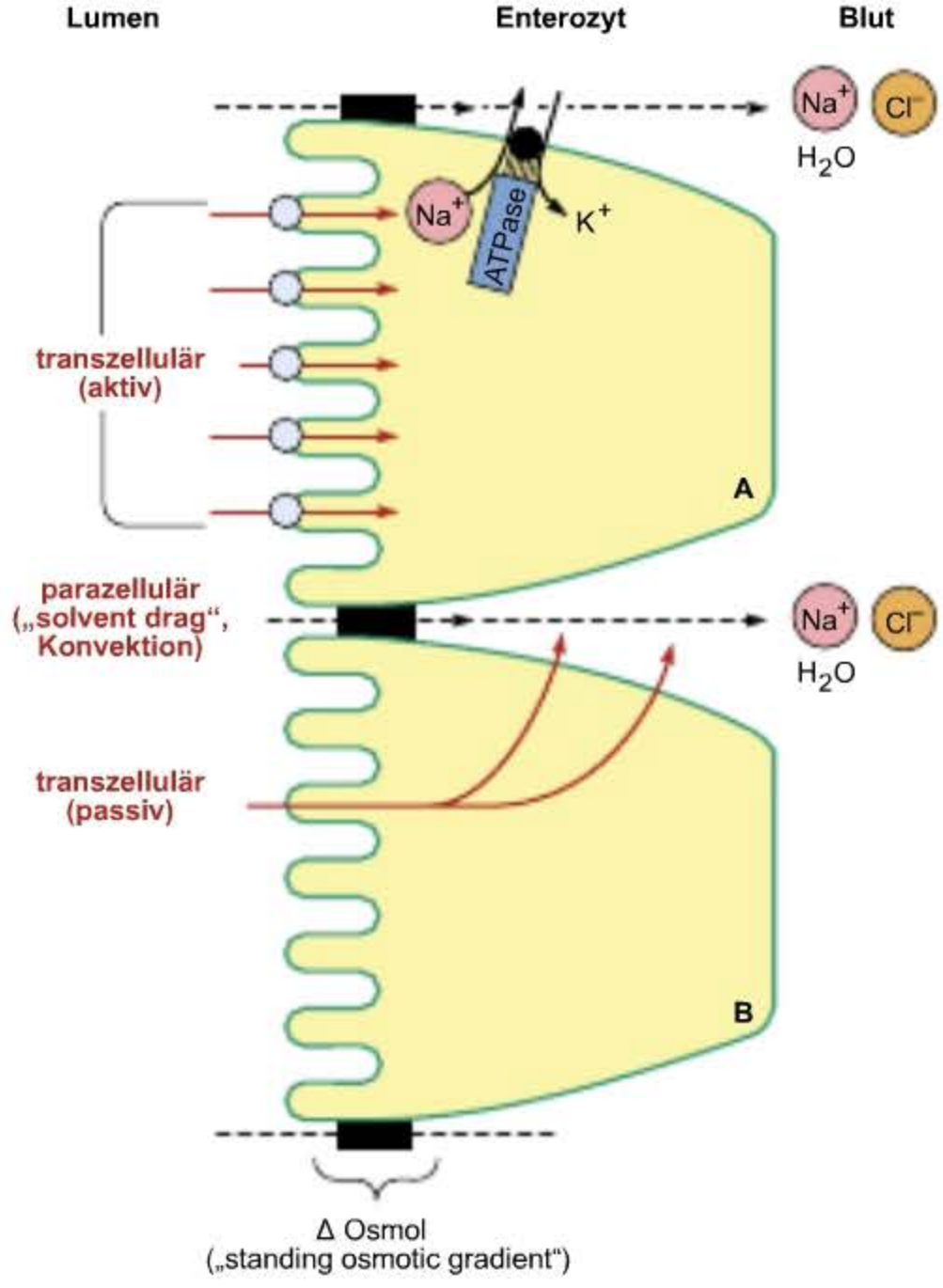


Abb. 13.14 Prinzipien des transepithelialen Transports von Salzen und Wasser. Ein aktiver transzellulärer Transport (Zelle A) führt durch Aufbau geringer osmotischer Gradienten zu einem Wasserfluss. Metabolische Energie wird in Form von ATP in der basolateral gelegenen Na^+-K^+-ATPase verbraucht. Passive Flüsse von Salzen erfolgen transzellulär (Zelle B) und parazellulär. Ihre Triebkraft ist andererseits der vom aktiven Transport abhängige Wasserfluss (Solvent Drag, Konvektion).

lich dafür sind die Strukturen der Schlussleisten mit ihren Widerständen (im Jejunum 25 Ohm/cm^2, im Kolon 100–200 Ohm/cm^2).

MERKE

Ein aktiver Transport ist ausschließlich transzellulär möglich. Für den Na^+-Transport, der die Triebkraft für sehr viele Absorptionsmechanismen ist, erfolgt der Einstrom an der Bürstensaummembran (oder apikal) passiv. Basolateral ist der Na^+-Transport aber aktiv.

Natriumionen werden durch das Konzentrationsgefälle und das auf der Zellinnenseite negative Membranpotenzial von außen nach innen getrieben. Na^+ wird durch die Na^+-Pumpe – gegen seinen elektrischen Gradienten – aktiv aus der Zelle in den Interzellulärraum gepumpt. Die Aufnahmemechanismen für Na^+ an der luminalen Zelloberfläche sind vielfältig und entsprechen den spezifischen Funktionen der Darmabschnitte (➔ Kap. 13.5.1). Den Austritt auf der basolateralen Zellseite vermittelt immer die Na^+-Pumpe (Na^+-K^+-ATPase).

Sekundär aktiver Transport Der transepitheliale Na^+-Transport wird von der Zelle auch zum Transport anderer Substrate genutzt. Diese Mechanismen finden sich hauptsächlich im Dünndarm (und im proximalen Nierentubulus) und werden unter dem Begriff des sekundär aktiven Transports zusammengefasst. Dabei wird die Energie des Na^+-Gradienten an der apikalen Membran in einem Flusskoppelungsmechanismus für die Akkumulation eines Substrats in der Zelle genutzt („bergauf"). Als **Flusskoppelungsmechanismus** wird die obligatorische Kopplung zwischen Na^+-Fluss und dem Transport eines anderen Substrats bezeichnet. Aufgenommenes Substrat kann dann über den passiven Mechanismus der erleichterten Diffusion aus der Zelle in den Interzellulärraum bzw. das seröse Interstitium austreten („bergab"). In ➔ Abb. 13.15 wird das Prinzip des sekundär aktiven Transports am Beispiel des **Glucosetransports** im Dünndarm erläutert. Insgesamt werden sehr verschiedene Substrate über analoge, sekundär aktive Transportmechanismen im Dünndarm resorbiert (z. B. Hexosen, verschiedene Aminosäuren, kurzkettige [Hydroxy-]Fettsäuren, Phosphat, Sulfat, Gallensäuren, verschiedene wasserlösliche Vitamine).

Wassertransport Der transzelluläre Transport von Salzen (hauptsächlich NaCl) und verschiedenen organischen Substanzen in den durch die Schlussleisten vom intestinalen Lumen abgetrennten Interzellulärraum ist Voraussetzung für die intestinale Wasseraufnahme. Der Wassertransport erfolgt über transzelluläre und parazelluläre Wege (➔ Abb. 13.14).

MERKE

Das relative Ausmaß dieser beiden Transportkomponenten hängt von der Struktur der Schlussleisten ab. Der **parazelluläre** Weg ist im Duodenum mit seinen relativ „undichten" Schlussleisten quantitativ am bedeutendsten.

Triebkraft für den Wassertransport ist der osmotische Gradient zwischen Interzellulärraum und Darmlumen. Vor allem der aktive Transport von Natrium durch die Na^+-K^+-ATPase bewirkt einen ständigen osmotischen Gradienten an der Schlussleiste („standing osmotic gradient"). Dadurch baut sich ein geringer hydrostatischer Druck im Interzellulärraum auf, der wiederum Triebkraft für den Abfluss von Wasser und der darin gelösten Substanzen ist.

Solvent-Drag-Phänomen Der transepitheliale Wasserfluss ist Grundlage für das Solvent-Drag-Phänomen. Im Wasserstrom können je nach Permeabilitätseigenschaften der Schluss-

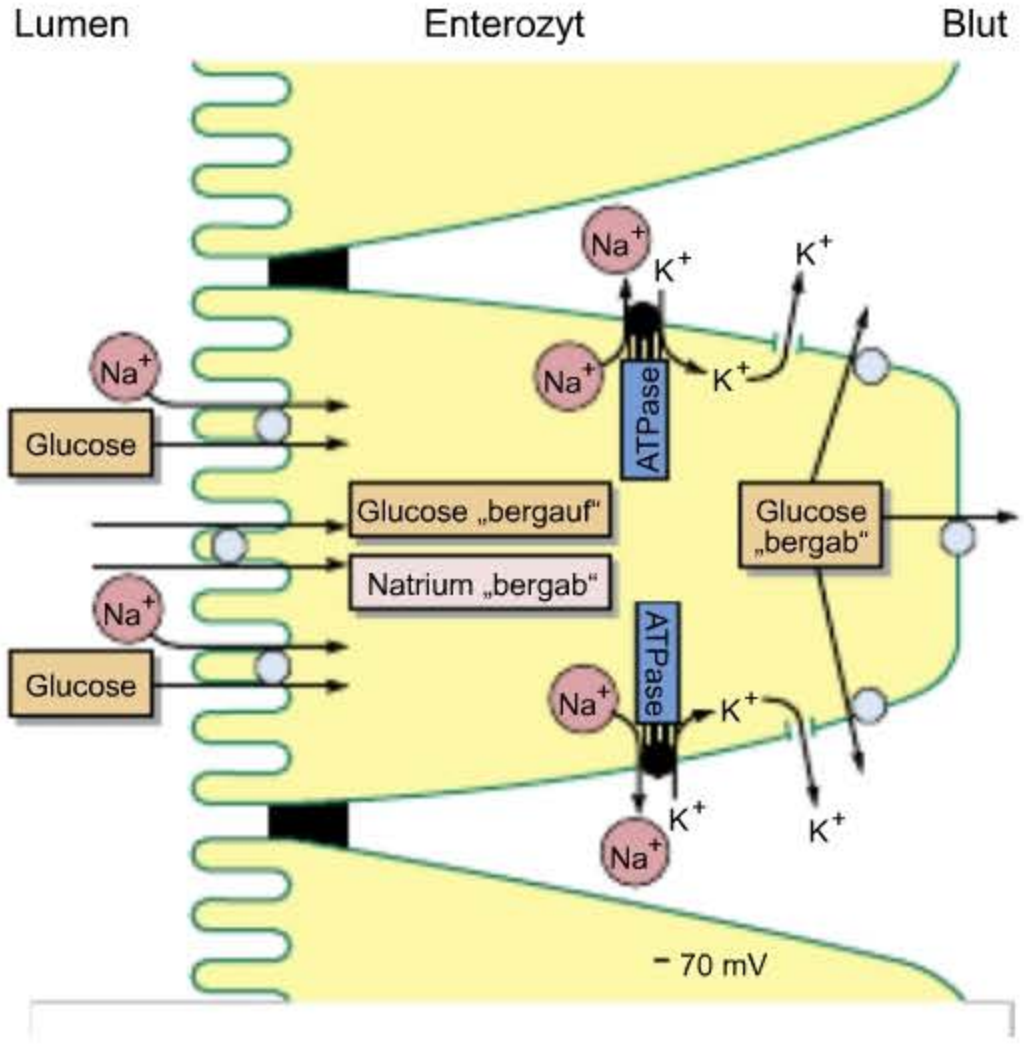


Abb. 13.15 Prinzip des sekundär aktiven Transports. Na^+-abhängiger Transport von D-Glucose im Dünndarm als Beispiel eines sekundär aktiven Transports. Der zelleinwärts gerichtete elektrochemische Gradient für Na^+ ist Triebkraft für die Aufnahme von Glucose aus dem Darmlumen über ein Na^+-Glucose-Kotransportsystem. Dadurch kann Glucose in der Zelle konzentriert werden („bergauf"). Glucose verlässt die Zelle durch erleichterte Diffusion an der basolateralen Zellseite („bergab"). Die Na^+-K^+-ATPase ist verantwortlich für die Aufrechterhaltung des elektrochemischen Gradienten für Na^+. K^+ tritt teilweise über einen basolateral gelegenen Kanal aus und verhindert damit ein osmotisches Anschwellen der Zelle.

leisten gelöste Moleküle mitgerissen werden. Wenn Stoffe nicht als Einzelmoleküle durch Diffusion transportiert werden, sondern im Flüssigkeitsvolumen mitgerissen werden, wird der Transport als konvektiv bezeichnet („konvektiver" Stofftransport). Der transepitheliale Wasserfluss ist konvektiv.

Wegen der hohen Permeabilität im **Dünndarm** ist dort der Solvent-Drag-Anteil am Gesamttransport einer Substanz von größter Bedeutung (bis zu 90%), nimmt jedoch nach aboraler Richtung stark ab. Die hohe Schlussleistenpermeabilität im Dünndarm ist auch die Ursache für die dort auftretende isotone Absorption.

Im **Kolon** ist die Schlussleistenpermeabilität wesentlich geringer, d. h., das Wasser kann dem Stofftransport nicht in isotonen Verhältnissen folgen. Daher wird im Kolon eine hypertone Lösung (im Vergleich zum Plasma) resorbiert.

13.5.2 Resorption von NaCl, K^+ und Bicarbonat

Nur 1–3% des täglich mit der Nahrung aufgenommenen Kochsalzes wird im Stuhl ausgeschieden. Außerdem gelangen mit den Verdauungssekreten zusätzlich große Mengen an Natriumsalzen (hauptsächlich Bicarbonat) in das Darmlumen. Dünn- und Dickdarm verfügen über effektive Mechanismen zur Natriumsalzresorption. Diese Mechanismen sind Grundlage für die osmotische Wasserresorption („osmotischer" Wasserfluss, Konvektion). Quantitativ fällt die isotone Salz- und Wasserresorption im Dünndarm am meisten ins Gewicht (s. o.). Die Resorptionsmechanismen von Salzen im Dünndarm unterscheiden sich von denjenigen im Dickdarm.

Dünndarm

Na^+-Transport Ca. 10–15% des Na^+-Transports im oberen Dünndarm erfolgen transzellulär, die übrigen 85–90% parazellulär als konvektiver Transport (s. o.). Natrium kann an der Bürstensaummembran über die verschiedenen **Kotransportsysteme** der sekundär aktiven Transportmechanismen aufgenommen werden (➤ Abb. 13.16) oder über ein elektroneutrales System, das an der Bürstensaummembran den Transport von NaCl vermittelt. Dieses Transportsystem besteht seinerseits aus 2 Transportmechanismen (➤ Abb. 13.16):

- Na^+/H^+-Austauschsystem,
- Cl^-/HCO_3^--Austauschsystem.

NaCl wird also im Austausch für H_2CO_3 (d. h. $CO_2 + H_2O$) aufgenommen. CO_2 gelangt über Diffusion zum Teil wieder in die Epithelzelle und steht als Bicarbonat wiederum für den Austauschmechanismus zur Verfügung. Na^+ wird in der basolateralen Membran durch die Na^+-K^+-ATPase gegen K^+ ausgetauscht. Dabei werden 3 Na^+ nach außen und 2 K^+ nach innen gepumpt, wofür 1 ATP zu ADP hydrolysiert wird. Die so aufgenommenen K^+-Ionen rezirkulieren größtenteils über einen parallel angelegten Kaliumkanal in den Interzellulärraum zurück und tragen damit hauptsächlich zum negativen Membranpotenzial an der Innenseite der Zelle bei.

Klinik

Hemmung der Na^+-Pumpe durch Ouabain Die Na^+-K^+-ATPase wird durch das Herzglykosid Ouabain gehemmt. Infolge der zentralen Stellung der Natriumpumpe im transepithelialen Transport (Na^+-Transport, sekundär aktive Transporte, Wassertransport) nimmt bei einer Reduktion dieser Pumprate die gesamte epitheliale Transportleistung ab.

Cl^--Transport Chlorid wird zum Teil transzellulär transportiert (s. o.), zum größten Teil jedoch passiv (parazellulär). Er wird durch den Solvent Drag und die serosale positive elektrische Potenzialdifferenz angetrieben.

Bicarbonattransport Bicarbonationen treten mit Verdauungssäften (Pankreas, Galle, Brunner-Drüsen) sowie als Folge des oben erwähnten Austauschmechanismus ins Darmlumen ein. Dieser Bicarbonatzufuhr steht eine Bicarbonatabsorption gegenüber. Das Bicarbonat kann unter Einwirkung einer an die Bürstensaummembran gebundenen Carboanhydratase in CO_2 umgesetzt werden, diffundiert frei in die Zelle und kann nach Regeneration als Bicarbonat in das serosale Interstitium abgegeben werden. Ebenso ist eine Umkehr des in der Bürstensaummembran gelegenen Cl^-/HCO_3^--Austauschsystems möglich.

Kolon

Den größten Anteil von Wasser und Elektrolyten resorbiert der Dünndarm. Die täglich in den Dickdarm eintretenden 0,5–1,5 l werden normalerweise im Kolon bis auf 100 ml resorbiert. Wird die Flüssigkeitszufuhr aus dem Dünndarm erhöht (➤ Kap. 13.5.3), kann die Resorption im Kolon bis auf eine Kapazität von ca. 5 l täglich gesteigert werden.

NaCl-Transport Im Unterschied zum Dünndarm ist die NaCl-Resorption im Kolon gegen einen starken Konzentrationsgradienten möglich. Dies ist Folge der passiven Eigenschaften des Epithels, das hier über „dichte" Schlussleisten verfügt. Damit ergibt sich ein hypertoner Flüssigkeitstransport, d. h., der Darminhalt wird gegenüber dem Plasma hypoton. Der hypertone Flüssigkeitstransport nimmt parallel mit der Zunahme der epithelialen „Dichte" vom Zäkumepithel zum Rektumepithel zu.

165 Text: Zelluläre Mechanismen der NaCl-Absorption im Kolon

Die Na^+-Absorption im Kolon steht unter Kontrolle von Aldosteron. Dieses Mineralocorticosteroid erhöht den Na^+-Einstrom an der Bürstensaummembran sowie den basolateralen Na^+-Ausstrom über die Na^+-K^+-Pumpe.

K^+-Transport Kaliumionen werden im Kolon hauptsächlich sezerniert, und zwar einmal parazellulär und andererseits durch eine Sekretion von K^+ über die apikale Membran des Ko-

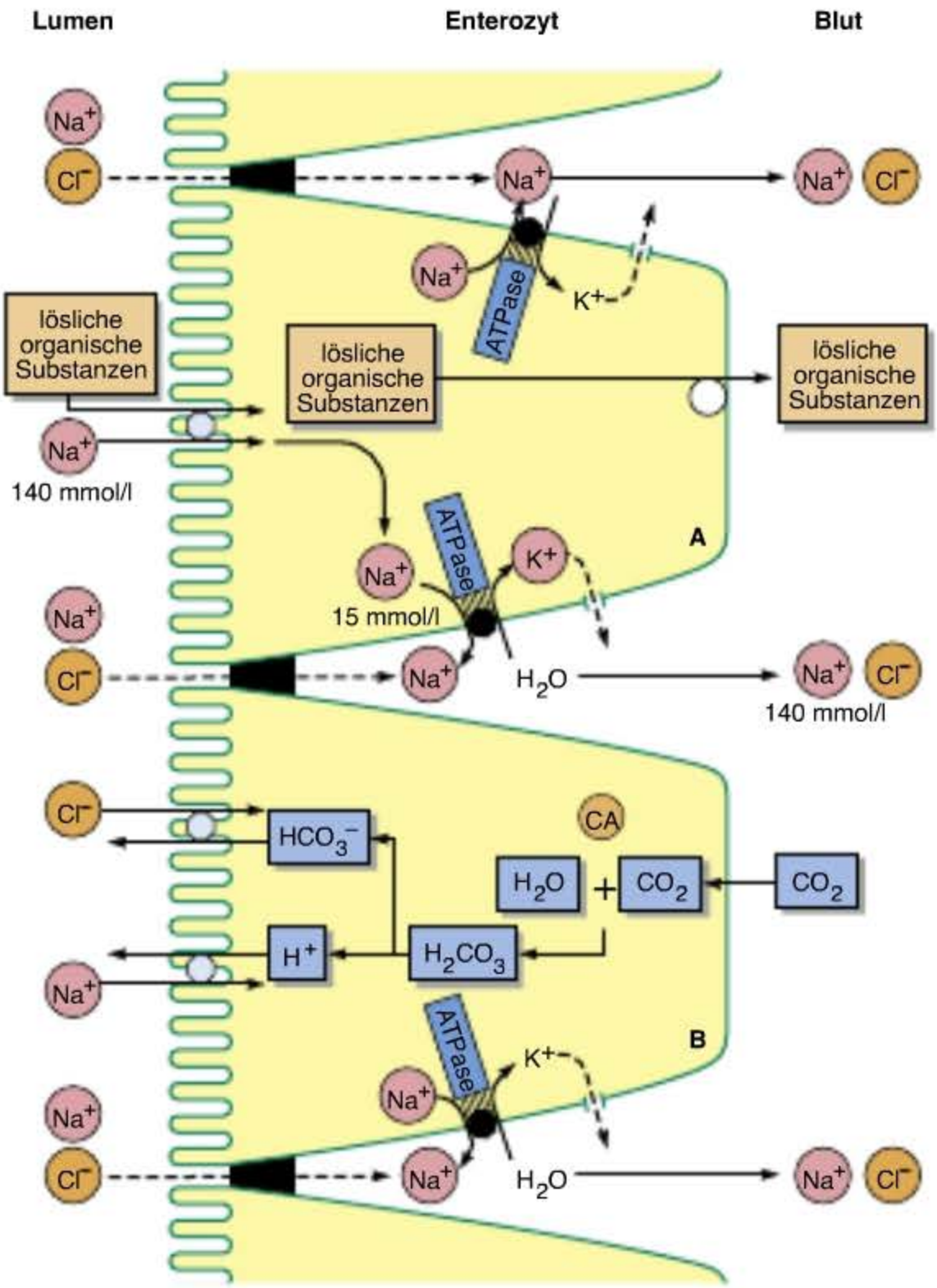


Abb. 13.16 Mechanismen der Salzresorption im Dünndarm. In Zelle A sind sekundär aktive Transportmechanismen vereinfacht dargestellt. Verschiedene Na^+-Substrat-Kotransportsysteme befinden sich in der Bürstensaummembran. Für die entsprechenden Substrate gibt es in der basolateralen Zellmembran erleichterte Diffusionssysteme für den Austritt aus der Zelle. In Zelle B ist der wichtigste Mechanismus der elektroneutralen NaCl-Absorption aufgeführt. Ein Na^+/H^+- sowie ein Cl^-/HCO_3^--Austauschsystem sind parallel angelegt und funktionell über die zytoplasmatischen Konzentrationen von Protonen und Bicarbonationen gekoppelt. Die Na^+-K^+-ATPase liegt in der basolateralen Zellmembran und ist verantwortlich für die Aufrechterhaltung einer niedrigen intrazellulären Na^+-Konzentration sowie einer hohen K^+-Konzentration. K^+ rezirkuliert teilweise über einen basolateralen Kaliumkanal.

lonozyten. In der Bürstensaummembran gibt es neben dem Natriumkanal auch ein Kanalprotein für K^+. Ein Na^+-Einstrom bewirkt, dass K^+ aus der Zelle ins intestinale Lumen ausströmt. Dieser Ausstrom wird einerseits durch eine vom Na^+-Einstrom abhängige Depolarisation des Membranpotenzials angetrieben, andererseits durch den beim Na^+-Transport in den Interzellulärraum erhöhten basolateralen Einstrom von K^+ über die Na^+-K^+-ATPase.

Diese Mechanismen des epithelialen Transports von Na^+ und K^+ im Kolon erklären auch eine Gegenläufigkeit: Eine erhöhte Na^+-Absorption führt zu einer erhöhten K^+-Sekretion (ähnlich wie an den distalen Nephronsegmenten). Bei K^+-Mangelzuständen ist das Kolon dagegen auch zur K^+-Absorption befähigt. Die genauen Mechanismen dieser Netto-K^+-Aufnahme im Kolon sind noch weitgehend unbekannt. Eine Kaliumpumpe in der Bürstensaummembran scheint daran beteiligt zu sein. Die wichtigsten Mechanismen des Transports von Na^+, K^+ und Cl^- im Kolon sind in ➤ Abb. 13.17 zusammengestellt.

Klinik Diarrhö

Ursachen Veränderungen des intestinalen Transports von Wasser und Salzen führen meist zu einer Diarrhö. Veränderte absorptive sowie sekretorische Mechanismen im Dünndarm und Dickdarm können daran beteiligt sein, sodass entweder das Kolon (statt der normalen 0,5–1,5 l isotonen Flüssigkeit) zu viel Flüssigkeit erhält (Dünndarmstörung), was es bis zu einem Grenzwert von 5 l/d noch ausgleichen kann, oder im Kolon selbst die Wasserresorption gestört ist bzw. Wasser sezerniert wird.

Störungen im Dünndarm Im Dünndarm kann eine reduzierte Wasserresorption bzw. erhöhte Sekretion durch folgende Mechanismen entstehen (wobei morphologische Epithelschädigungen wie etwa bei der Sprue nicht berücksichtigt sind):

- **Osmotisch induzierte Diarrhö:** Die elektroneutrale NaCl-Resorption (Na^+/H^+- und Cl^-/HCO_3^--Austausch) sowie die NaCl-Sekretion in den Krypten unterliegen zellulären Steu-

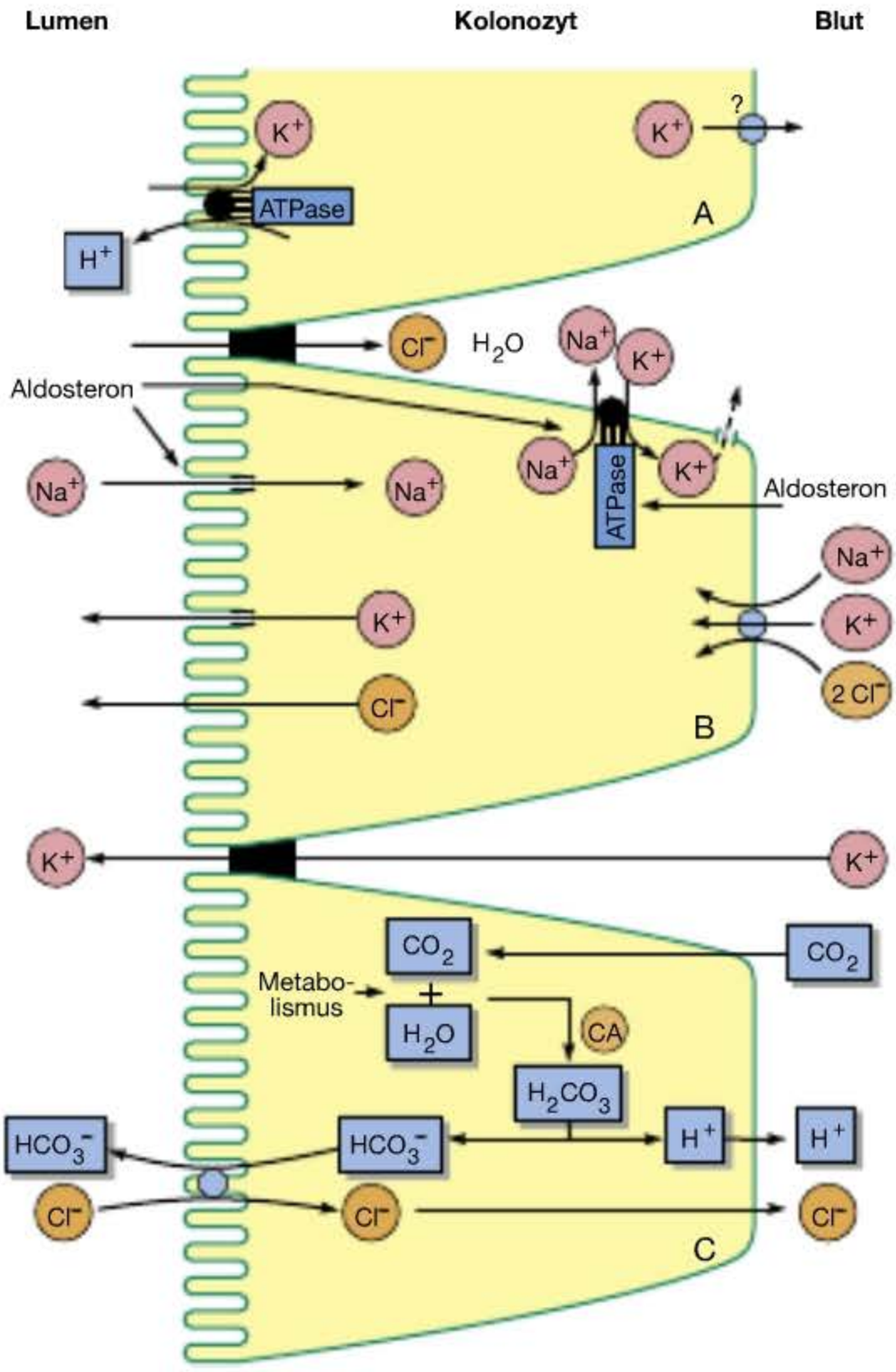


Abb. 13.17 Mechanismen der Absorption von Na^+, K^+ und Cl^- im Kolon. In Zelle B sind die Mechanismen der Absorption von Na^+ aufgeführt. Na^+ tritt über ein Kanalprotein (epithelialer Natriumkanal) in die Zelle ein und wird über die Na^+-K^+-ATPase ins Interstitium abgegeben. K^+ geht teilweise über ein Kanalprotein ins Lumen über (Gegenläufigkeit). Aldosteron vermehrt die Natriumkanalproteine und erhöht die Aktivität der Na^+-K^+-ATPase. In Zelle A ist der Mechanismus aufgeführt, der bei K^+-Mangelzuständen zusätzlich aktiviert werden kann. In Zelle C ist der Mechanismus für die transzelluläre Aufnahme von Cl^- dargestellt. K^+ kann auch transzellulär durch das Na^+-Transportpotenzial (20 mV) getrieben ins Lumen abgegeben werden. Cl^- wird ebenfalls teilweise parazellulär absorbiert.

erungsmechanismen. Wird weniger NaCl absorbiert bzw. mehr sezerniert, erhöht sich aus osmotischen Gründen der Wassergehalt im Lumen. In analoger Weise führen Malabsorptionsphänomene – z. B. bei Lactase-Mangel oder bei Störungen der Glucose- und Aminosäurenresorption – zu einer Erhöhung der Konzentration osmotisch aktiver Substanzen und zum Rückhalt von Wasser im Lumen. Ähnliches gilt bei der Aufnahme schwer resorbierbarer Moleküle (Osmolaxanzien, z. B. Sulfat).

- **Reduzierte NaCl-Resorption:** Die zellulären Steuerungsmechanismen der Absorption und Sekretion von NaCl sind komplex und können durch verschiedene Noxen (z. B. Choleratoxin; E.-coli-Enterotoxin), aber auch von Neurotransmittern (Acetylcholin; ➤ Tab. 13.4) und intestinalen Hormonen (VIP; ➤ Tab. 13.5) beeinflusst werden. Die zelluläre Wirkung wird durch Second-Messenger-Systeme wie zyklische Nukleotide, Calcium oder Diacylglycerol vermittelt. Alle diese intrazellulären Botensubstanzen führen im Dünndarm zu einer Hemmung des Na^+/H^+-Austauschsystems in der Bürstensaummembran und somit zu einer reduzierten NaCl-Absorption durch die Enterozyten.
- **Erhöhte NaCl-Sekretion:** Die Sekretion von NaCl und Wasser aus den Lieberkühn-Krypten dient normalerweise der Verflüssigung des Chymus und wird von den Enterozyten weitgehend durch Resorption kompensiert. Die Sekretionsrate kann jedoch massiv erhöht werden, vor allem durch eine Aktivierung der Adenylatcyclase durch Choleratoxin bzw. durch die Aktivierung einer Guanylatcyclase durch E.-coli-Enterotoxin.
- **Störung des Chloridtransports:** An der basolateralen Zellseite des Kryptenepithels wird Cl^- über ein Kotransportsystem (Na^+-K^+-$2Cl^-$-Kotransporter) entgegen seinem elektrochemischen Gradienten in die Zelle aufgenommen. An der luminalen Zellseite tritt Cl^- über einen durch zyklische Nukleotide bzw. Ca^{2+} aktivierbaren Kanal ins Lumen über. Diese Mechanismen der Regulation von Absorption und Se-

kretion dienen wohl der physiologischen Regulation der Darmfunktion (über die verschiedenen Transmitter-/Hormon-/Rezeptorsysteme). Sie sind jedoch auch Ursache massiver Diarrhöen. Auch bei der pankreatischen Cholera ist die Überproduktion von VIP über diese Mechanismen für die auftretende Diarrhö verantwortlich.

Störungen im Kolon Für das Kolon gilt Ähnliches wie für den Dünndarm. Flüssigkeitssekretion bzw. verminderte Absorption im Kolon ist zurückzuführen auf bakterielle Toxine (z. B. Choleratoxin, E.-coli-Enterotoxin), Hormone, Neurotransmitter und Laxanzien (Osmolaxanzien). Zu den Laxanzien werden endogene (z. B. Gallensäuren) wie exogene Substanzen (Pharmaka) gezählt. Sie haben kombinierte Effekte, d. h., sie verändern die epitheliale Permeabilität und stimulieren eine aktive Sekretion von Cl^- über die Erhöhung spezifischer intrazellulärer Botensubstanzen (v. a. in den Krypten).

13.5.3 Absorption verschiedener Nährstoffe

Verschiedene Nährstoffe, Mineralstoffe und Vitamine werden fast ausschließlich im Dünndarm absorbiert, wobei die Transportleistungen von Segment zu Segment unterschiedlich sind (➤ Tab. 13.6). Unter pathologischen Verhältnissen können die Absorptionsleistungen der verschiedenen Segmente quantitativ und qualitativ verändert sein. Nach Teilresektion eines Segments (z. B. Jejunum) kann das aborale Segment die Funktion des resezierten Segments weitgehend übernehmen.

Mit Ausnahme der Resorption von kurzkettigen Fettsäuren (als Stoffwechselprodukte der bakteriellen Verdauung von Polysacchariden, z. B. Cellulose) werden im **Kolon** nur Elektrolyte und Flüssigkeit resorbiert.

Im **Magen** können lipophile Substanzen absorbiert werden, besonders schwache organische Säuren, die wegen der Magensäure in ungeladener, protonierter Form durch die Membran diffundieren (nichtionische Diffusion). Lipophile Moleküle können im **gesamten Intestinaltrakt** die Zellmembranschranke durch freie Diffusion überwinden. Für polare Substanzen sind im **Dünndarm** spezifische, meist sekundär aktive Transportsysteme vorhanden.

Tab. 13.6 Transport von verschiedenen Nährstoffen und Mineralien im Dünndarm.

Transportsubstrat	Ort und relative Rate der Absorption		
	Duodenum	Jejunum	Ileum
Hexosen (z. B. Glucose, Galactose)	++	+++	++
Aminosäuren	++	+++	++
wasserlösliche Vitamine	+++	++	–
Lipide, Fettsäuren	+++	++	+
Gallensäuren	–	+	+++
Vitamin B_{12} (Cobalamin)	–	+	+++
Calcium	+++	++	+
Eisen	+++	++	+
Sulfat	+	++	+++
Phosphat	+++	++	+

Kohlenhydrate

Die durch die „Verdauungssäfte" bzw. Bürstensaumenzyme zu **Monosacchariden** hydrolysierten Polysaccharide werden mit Ausnahme der Fructose über einen sekundär aktiven Transportmechanismus im Dünndarm absorbiert (➤ Abb. 13.15). Das in der Bürstensaummembran gelegene Na^+-Kotransportsystem bindet D-Glucose und D-Galactose. Die entsprechenden L-Formen und Fructose werden nicht gebunden. Das Transportsystem wird durch Phlorizin kompetitiv gehemmt. Auf der basolateralen Zellseite können die Zucker über ein Na^+-abhängiges System über erleichterte Diffusion in den Interzellulärraum bzw. in das serosale Interstitium abgegeben werden. **Fructose** tritt an der Bürstensaummembran über ein Na^+-unabhängiges System in die Zelle ein.

MERKE

Monosaccharide werden mit Ausnahme der Fructose durch einen sekundär aktiven Transport absorbiert.

Proteine, die den Transport von Zuckern durch die Bürstensaummembran bzw. durch die basolaterale Membran vermitteln, sind identifiziert und sequenziert worden. Ihre Sekundärstruktur zeigt, dass diese Proteine die Lipiddoppelschicht der Membran vermutlich 12–14-mal durchqueren. Die Proteinsequenz des Na^+-Kotransportsystems unterscheidet sich von derjenigen der Na^+-unabhängigen Systeme. Auch die Aminosäuresequenzen der Na^+-unabhängigen Systeme der Bürstensaummembran (für Fructose) und der basolateralen Membran unterscheiden sich. Das Glucose/Galactose-Malabsorptionssyndrom ist z. B. durch den Austausch einzelner Aminosäuren in der Sequenz des Kotransportsystems zu erklären.

Aminosäuren

Bürstensaummembran Auch die Absorption von Aminosäuren folgt – zumindest teilweise – dem bereits erwähnten sekundär aktiven Transportschema. Aufgrund kinetischer Eigenschaften können mindestens 5 verschiedene Na^+-abhängige Transportsysteme mit teils überlappender Spezifität in der Bürstensaummembran unterschieden werden:

- für die meisten neutralen Aminosäuren,
- für Iminosäuren (Prolin),
- für Phenylalanin/Methionin,
- für saure Aminosäuren,
- für β-Aminosäuren (β-Alanin).

Daneben gibt es in der Bürstensaummembran ein natriumunabhängiges System für basische Aminosäuren und Cystin. Bei den Aminosäuretransportsystemen werden meist die L-Formen als Transportsubstrate bevorzugt.

Basolaterale Membran Die Systeme in der basolateralen Membran entsprechen denjenigen in Plasmamembranen anderer (nichtpolarer) Zellen. So gibt es ein Na^+-abhängiges System (A-System) für verschiedene kurzkettige polare Aminosäuren und ein ähnliches für längerkettige Aminosäuren (ASC-System). Diese beiden Transportsysteme gewähren eine ausreichende Versorgung des Zellmetabolismus bei ungenügendem luminalem Angebot dieser Aminosäuren. Zudem gibt es in der basolateralen Membran auch Na^+-unabhängige Systeme für die Abgabe in hoher Konzentration vorliegender Aminosäuren. In den letzten Jahren konnten viele Aminosäure-Transportmechanismen identifiziert und sequenziert werden. Interessanterweise sind neben „monomeren" Transportmolekülen (12–14 Membrandomänen) auch „heterodimere" Transporter charakterisiert worden, bei denen eine zusätzliche Untereinheit mit nur einer Membrandomäne vorkommt.

Klinik Defekte spezifischer Transportmechanismen

Ähnlich den Transportmechanismen im proximalen Nierentubulus können spezifische Transportmechanismen aufgrund genetischer Defekte fehlen bzw. funktionell beeinträchtigt sein. So ist z. B.

- bei der Hartnup-Erkrankung das Na^+-abhängige System der Bürstensaummembran für neutrale Aminosäuren betroffen bzw.
- bei der Cystinurie das Na^+-unabhängige System (einschließlich Cystin) der Bürstensaummembran für basische Aminosäuren.

Regulation In verschiedenen Tierversuchen konnte gezeigt werden, dass sich die Kapazitäten zur Absorption von Zuckern und Aminosäuren anpassen. Eine Teilresektion des Dünndarms führt zu einer Erhöhung der Kapazität der verbleibenden Teile. Für die Aminosäure- und Zuckerresorption wird eine Erhöhung bei protein- und kohlenhydratreicher Ernährung gefunden. Während der Laktation ist die intestinale Kapazität zur Zuckerresorption ebenfalls gesteigert.

Peptide

Beim Proteinabbau fallen auch Di- und Tripeptide an (➔ Kap. 13.4.2). Diese können über spezifische Protonen-Kotransportsysteme über die Bürstensaummembran transportiert werden. Diese Kotransportsysteme kommen auch im proximalen Nierentubulus vor. Sie transportieren eine bestimmte Gruppe von Arzneimitteln (Lactam-Antibiotika).

Nach intrazellulärer Hydrolyse kommen sie in den Pool der freien intrazellulären Aminosäuren und stehen für den Metabolismus bzw. zum Abtransport ins Blut zur Verfügung.

MERKE

Intakte Peptide erscheinen normalerweise nicht im Pfortaderblut, was die orale Verabreichung von Peptiden zu therapeutischen Zwecken erschwert.

Fette, fettlösliche Vitamine und Gallensäuren

Absorptionsmechanismen

Die Abbauprodukte der Fettverdauung gelangen in mizellärer Form an die Bürstensaummembranoberfläche (➔ Kap. 13.4.3). In diese Mizellen eingelagert sind auch fettlösliche Vitamine (Vitamin A, D, E, K). Die Mechanismen der Absorption von Fetten und Fettabbauprodukten sind in ➔ Abb. 13.18 zusammengefasst. Die Mizellen werden durch den niedrigen pH-Wert in der Glykokalix der Enterozyten durch Protonierung der freien Fettsäuren labilisiert.

Triglyceride Triglyceride werden in Form von Monoglyceriden, Fettsäuren und zum Teil auch Glycerin in die Epithelzellen aufgenommen. Der Transport durch die Bürstensaummembran erfolgt vermutlich über **freie Diffusion.** Für kurzkettige Fettsäuren und deren α-Keto- bzw. α-Hydroxyderivate gibt es Hinweise auf Na^+-abhängige Transportmechanismen. Intrazellulär werden sie unter Mitwirkung von Acetyl-CoA zu Triglyceriden resynthetisiert und treten dann als **Chylomikronen** in die intestinale Lymphe über. Im Zytosol des Enterozyten ist auch ein spezifisches Bindungsprotein für Fettsäuren (Molekulargewicht 12 kDa) an der Resynthese der Triglyceride beteiligt.

Phospholipide Phospholipide werden in Form von Lysophospholipiden in die Zelle aufgenommen und dort resynthetisiert, z. B. Lecithin unter Beteiligung der Lysolecithin-Acyltransferase. Auch die Phospholipide werden in die Chylomikronen integriert.

Fettlösliche Vitamine Die fettlöslichen Vitamine gehen – zumindest bei physiologischen Konzentrationen – von den Mizellen in die Bürstensaummembran über und werden dann in Chylomikronen weitertransportiert. Für Vitamin A und Vitamin E ist auch eine intestinale Aufnahme in veresterter Form möglich.

Cholesterin Cholesterin wird passiv als Monomer vermutlich über erleichterte Diffusion absorbiert. Es tritt aus den Mizellen in die Bürstensaummembran und schließlich in die Chylomikronen über. 80–85% bleiben als freies Cholesterin in der Zelle, 20–15% werden wiederum verestert. Neuere Befunde weisen auf die Existenz eines spezifischen Transportsystems für Cholesterin in der Bürstensaummembran hin.

Gallensäuren Die nach Resorption der Fette aus den Mizellen übrig gebliebenen Gallensäuren werden im Ileum sekundär aktiv mit einem Na^+-Kotransportsystem quantitativ rückresorbiert. Eine weitgehende Rückresorption ist wichtig und verhindert die **chologene Diarrhö,** da ins Kolon übergetretene Gallensäuren dort eine Sekretion von Elektrolyten und Wasser hervorrufen.

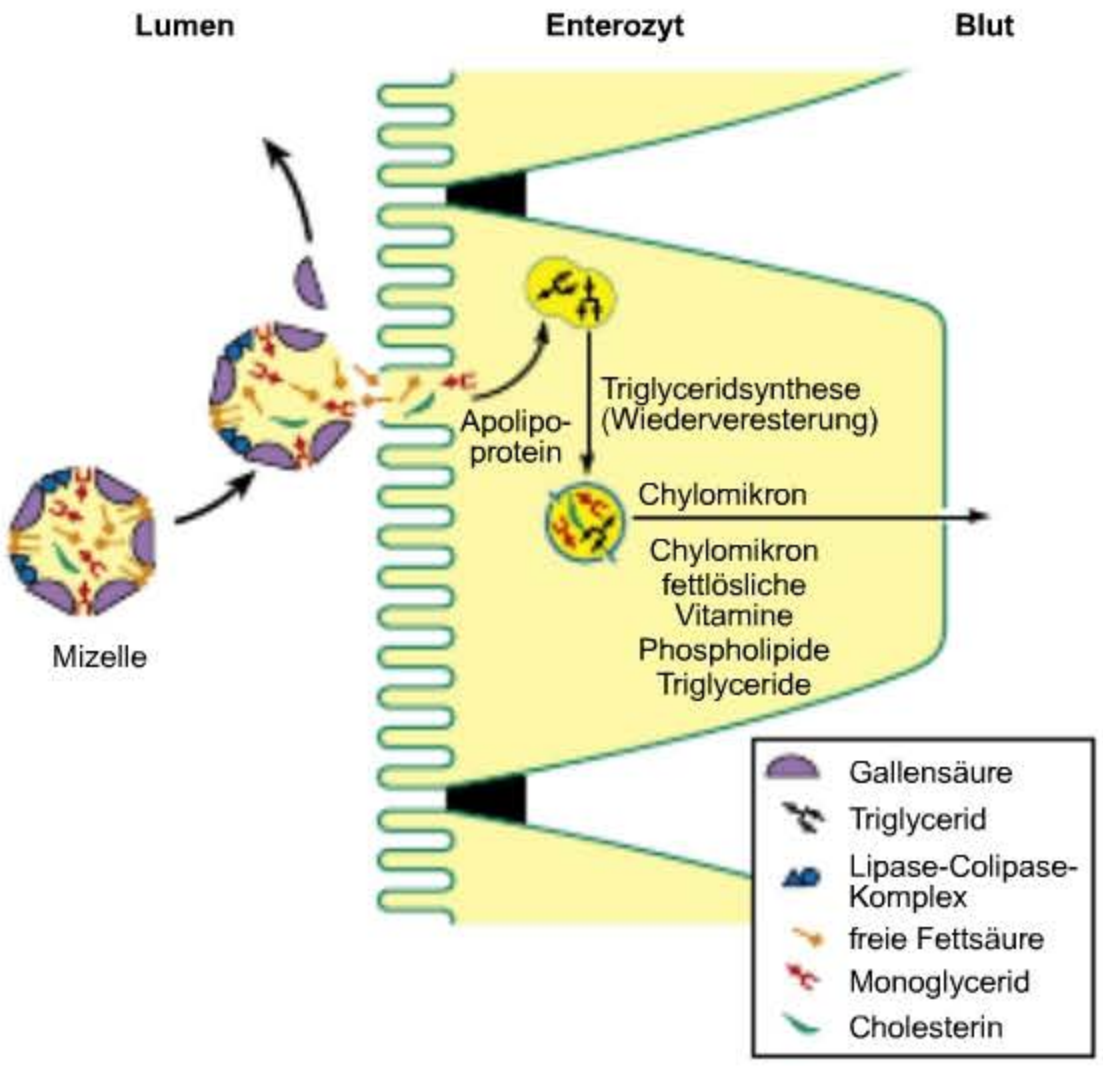


Abb. 13.18 Absorption von Fetten und fettlöslichen Vitaminen im Duodenum und Jejunum. Mithilfe der Gallensäuren werden Fette in mizellärer Form an die Bürstensäume der Enterozyten herangeführt. Dort treten die Abbauprodukte der Fette in die Zelle über. Nach teilweiser Neusynthese verlassen die Fette und fettlöslichen Vitamine die Zelle an der basolateralen Seite hauptsächlich in Form von Chylomikronen.

Chylomikronen

Bildung Chylomikronen werden an der basolateralen Zellseite durch einen exozytoseähnlichen Mechanismus abgegeben. VLDL können ebenfalls in Enterozyten gebildet werden. Bei sehr fettreicher Ernährung ist der Ausstoß an Chylomikronen im Dünndarmepithel stark erhöht; das Serum erscheint dann milchig-trüb. Bei einem genetischen Defekt der Chylomikronenbildung (Abetalipoproteinämie) kann das in den Enterozyten aufgenommene Lipid nicht weitergegeben werden.

Funktion Chylomikronen sind am Lipidtransport von der Zelle in die intestinale Lymphe und schließlich in die Leber beteiligt. Hauptsächlich dort werden sie in die verschiedenen Lipoproteine umgewandelt (Very-Low-Density-Lipoproteine [VLDL], Low-Density-Lipoproteine [LDL], High-Density-Lipoproteine [HDL]). Lipoproteine sind die Transportformen der Lipide zu den verschiedenen Körperzellen und unterscheiden sich im Protein- und Lipidgehalt.

Aufbau Chylomikronen haben einen Durchmesser von 70 bis 600 nm und eine mittlere Lebensdauer von 5 Minuten. Sie bestehen zu 86–92% aus Triglyceriden, zu 0,8–1,4% aus Cholesterinestern, zu 0,8–1,6% aus freiem Cholesterin, zu 6–8% aus Phospholipiden, zu 1–1,5% aus Proteinen und enthalten außerdem geringe Mengen an fettlöslichen Vitaminen.

Im Inneren finden sich hauptsächlich Triglyceride, fettlösliche Vitamine, Cholesterinester sowie ein Teil des Cholesterins. Die Oberfläche besteht aus einer Einzelmolekülschicht von Phospholipiden, Cholesterin und einem Gemisch verschiedener Formen von Apoproteinen.

Klinik

Malassimilation Als Malassimilation bezeichnet man eine gestörte Nährstoffaufnahme. Diese kann die Folge einer ungenügenden Verdauung (Maldigestion) oder einer ungenügenden Resorption (Malresorption) sein. Zu einer Lipidmaldigestion kann es bei Lipase-Mangel oder ungenügender Gallesekretion kommen (Pankreasinsuffizienz; Lebererkrankung). Andererseits kann die Absorption bei einer Verringerung der absorptiven Oberfläche (Zöliakie, Sprue) selbst gestört sein. Folgen einer gestörten Lipidabsorption (Malabsorption) sind u. a. Durchfall, Steatorrhö (Fettstuhl) und Vitaminmangel.

Wasserlösliche Vitamine

Wasserlösliche Vitamine benötigen zu ihrer Absorption spezifische Transportmechanismen. Cobalamin benötigt zusätzlich die Beteiligung von 2 Protonen, dem Intrinsic-Faktor und den R-Proteinen (s. u.).

Ascorbinsäure (Vitamin C) Ascorbinsäure wird über einen sekundär aktiven Transportmechanismus unter Beteiligung eines spezifischen Na^+-Ascorbinsäure-Kotransportsystems in der Bürstensaummembran absorbiert. Dabei kommt es zu einer intrazellulären Akkumulation und schließlich durch erleichterte Diffusion zur Abgabe über die basolaterale Membran.

Die oxidierte Form (Dehydroascorbat) wird ebenfalls über eine erleichterte Diffusion absorbiert – dies allerdings ohne direkte Beteiligung des Transports von Na^+. Hohe Konzentratio-

nen von Ascorbinsäure können auch durch freie Diffusion ins Blut übertreten.

Biotin Biotin wird ebenfalls über einen sekundär aktiven Transportmechanismus unter Beteiligung spezifischer Transportsysteme absorbiert.

Cholin Cholin wird über passive, Na^+-unabhängige Transportsysteme absorbiert.

Folsäure Folsäure kommt in der Nahrung weitgehend in Form verschiedener Pteroylglutamylkonjugate vor. Vor der Absorption werden vermutlich an der Bürstensaummembran die terminalen Glutamylreste abgespalten. Pteroylglutaminsäure wird durch einen spezifischen Transportmechanismus aufgenommen. Es gibt jedoch keine überzeugenden Hinweise auf einen aktiven Transport. Auch 5-Methyl-tetrahydrofolat kann aufgenommen werden. In der Epithelzelle (und auch in der Leber) kann Pteroylglutaminsäure zu 5-Methyl-tetrahydrofolat umgewandelt werden, das im Blut zusammen mit Pteroylglutaminsäure gefunden wird.

Klinik

Ausfall des Folsäuretransports Bei einem genetisch bedingten Ausfall dieses Transportmechanismus muss die orale Folsäurezufuhr um das 100-Fache erhöht werden.

Inositol Inositol wird über einen Na^+-abhängigen, sekundär aktiven, durch Hexose und Phlorizin hemmbaren Transportmechanismus aufgenommen. Dieser Mechanismus ist vermutlich nicht identisch mit dem Transportmechanismus für D-Glucose und D-Galactose (s. o.). Es werden inositolspezifische Mechanismen postuliert.

Nikotinsäure und Nikotinsäureamid Nikotinsäure und Nikotinsäureamid werden im oberen Dünndarm resorbiert. Die Mechanismen sind allerdings weitgehend ungeklärt. Da das Angebot in der Nahrung hauptsächlich als Nikotinamidadenindinukleotid (NAD) vorliegt, wird dieses vor der Absorption zu Nikotinsäureamid abgebaut, der hauptsächlich absorbierten Form.

Pantothensäure Eine der wichtigsten Quellen von Pantothensäure ist das Coenzym A. Dieses wird im intestinalen Lumen zu Pantothensäure abgebaut. Pantothensäure scheint über einen Na^+-abhängigen, sekundär aktiven Transportmechanismus aufgenommen zu werden.

Riboflavin (Vitamin B_2) Es bestehen Hinweise auf einen Na^+-abhängigen, sekundär aktiven Transportmechanismus. Die Riboflavinabsorption wird durch die Anwesenheit von Gallensäuren erhöht. Dieser Effekt kann hauptsächlich einer erhöhten Löslichkeit zugeschrieben werden. Riboflavin wird auch im Dickdarm von Bakterien gebildet. Die Absorption im Kolon, deren Mechanismus unbekannt ist, reicht zur Deckung des Bedarfs aus. Die Hauptquelle für Riboflavin sind Flavin-Mononukleotide und Flavin-Adenin-Dinukleotide. Diese werden vermutlich an der Bürstensaummembran zu Riboflavin abgebaut.

Thiamin (Vitamin B_1) Thiamin wird ebenfalls über einen Na^+-abhängigen, sekundär aktiven Absorptionsmechanismus aufgenommen. Intrazellulär phosphorylierte Formen von Thiamin sind in noch nicht genau geklärter Form am Transport beteiligt.

Pyridoxal-, Pyridoxamin-Phosphat und Pyridoxine (Vitamin B_6) Es gibt bis heute keine Hinweise dafür, dass spezifische Transportmechanismen bei der Absorption beteiligt sind. Pyridoxamin nach Phosphatabspaltung und Pyridoxin sind die wichtigsten, vermutlich über freie Diffusion absorbierten Komponenten. Intrazelluläre Phosphorylierungsreaktionen scheinen die Absorptionsrate zu beeinflussen und das Erscheinen von Vitamin B_6 auf der Blutseite zu reduzieren.

Cobalamin (Vitamin B_{12}) Cobalamin wird von Bakterien gebildet und muss von höheren Tieren mit der Nahrung aufgenommen werden. Für den Menschen sind daher tierische Nahrungsprodukte die wichtigste Quelle für Vitamin B_{12}.

Zunächst bildet Cobalamin im Magen mit den R-Proteinen des Speichels einen magensaftresistenten Komplex. Dieser wird im Dünndarm gespalten, wo das freie Cobalamin vom Intrinsic-Faktor abgefangen wird. Im terminalen Ileum interagiert der Intrinsic-Faktor-Cobalamin-Komplex mit der Bürstensaummembran. Dieser Komplex wird über einen noch nicht näher bekannten Mechanismus in die Zelle aufgenommen (Endozytose?).

Cobalamin verlässt den Enterozyten über die basolaterale Membran ohne Begleitung durch den Intrinsic-Faktor. Im Blut wird Cobalamin an Transcobalamin (hauptsächlich Transcobalamin II) gebunden und zu den Zellen transportiert.

Überschüssiges Cobalamin (oder unerwünschte Metaboliten) wird im Plasma und vor allem in der Leber an R-Protein (Transcobalamin I) gebunden, in der Leber gespeichert und ausgeschieden. Transcobalamin III ist ebenfalls an Speicherung und Ausscheidung durch die Leber beteiligt.

Klinik **Cobalaminmangel**

Cobalamin ist notwendig für die Erythrozytenreifung. Eine ungenügende Aufnahme führt zur perniziösen Anämie und kann auf Malnutrition oder wegen Intrinsic-Faktor-Mangels auf Malabsorption zurückzuführen sein. Vitamin-B_{12}-Mangelerscheinungen treten erst spät (nach mehreren Jahren) auf, da die Körperspeicher ungefähr 1 mg betragen (das 1000-Fache des täglichen Bedarfs).

Nukleotide

Bei der Hydrolyse von Nukleinsäuren fallen Nukleotide und schließlich Purin- und Pyrimidin-Nukleoside an. Diese werden im oberen Dünndarm Na^+-abhängig, sekundär aktiv absorbiert.

Kurzkettige Fettsäuren, Hydroxy- und Ketosäuren

Dünndarm Mit der Nahrung anfallende kurzkettige Fettsäuren, Hydroxy- und Ketosäuren (z. B. α-Ketoglutarat, Succinat,

Lactat, Propionat, Pyruvat, α-Keto- und α-Hydroxybutyrat und entsprechende Substanzen bis 6–7 C Kettenlänge) werden durch spezifische Na^+-abhängige, sekundär aktive Transportmechanismen in den Enterozyten im oberen Dünndarm aufgenommen. Es gibt für Mono- und Dicarbonsäuren getrennte Transportwege. Teilweise ist auch eine Absorption über Mechanismen der freien, nichtionischen Diffusion möglich, wenn das Mikroklima auf der Zelloberfläche durch das Na^+/H^+-Austauschsystem angesäuert wurde. Im Enterozyten werden diese Substanzen dem Metabolismus zugeführt bzw. bei Überangebot ins Blut abgegeben.

Kolon Ähnliche Mechanismen werden für das Kolon postuliert. Dort fallen kurzkettige Fettsäuren aus dem Stoffwechsel der Bakterien in hohen Konzentrationen an. Freie Diffusion ist im Kolon wohl der wichtigste Transportweg.

Phosphat

Phosphationen sind in der Nahrung als anorganisches Phosphat und organische Phosphate enthalten. Verschiedene Hydrolaseaktivitäten, vor allem auch der Bürstensaummembran (z. B. AP), überführen die organischen Phosphate in anorganisches Phosphat, die absorbierbare Form.

Phosphat wird im oberen Dünndarm durch einen Na^+-abhängigen, sekundär aktiven Transportmechanismus absorbiert. Das in der Bürstensaummembran gelegene Na^+-PO_4^- Kotransportsystem wird hauptsächlich durch 1,25-$(OH)_2$-Vitamin D_3 (Dihydroxycholecalciferol, aktive Form von Vitamin D) in seiner Aktivität gesteigert. Dadurch wird die Phosphatabsorption auch indirekt gesteigert, wenn die 1,25-$(OH)_2$-Vitamin-D_3-Synthese bei erhöhtem Parathyrinspiegel stimuliert ist, wenn zu wenig Phosphat vorhanden ist oder mehr Phosphat benötigt wird (Schwangerschaft, Wachstum).

Calcium

Täglich wird mit der Nahrung ca. 1 g Calcium aufgenommen. Davon werden 40% resorbiert.

Passive Absorption Bei hoher intraluminaler Ca^{2+}-Konzentration wird Ca^{2+} im ganzen Darm, vor allem jedoch im Dünndarm, vorwiegend über parazelluläre Transportwege absorbiert. Ca^{2+} tritt dann an der Bürstensaummembran über ein spezifisches, sättigbares Transportsystem entlang einem sehr hohen elektrochemischen Gradienten passiv in die Zelle ein. In der Zelle tritt Ca^{2+} mit den verschiedenen Ca^{2+}-Pools im Zytosol, im endoplasmatischen Retikulum und in den Mitochondrien ins Gleichgewicht. Auf der basolateralen Zellseite wird Ca^{2+} durch eine von Calmodulin stimulierte Calciumpumpe (Ca^{2+}-ATPase) in den Interzellulärraum transportiert.

Aktive Ca^{2+}-Absorption Im oberen Dünndarm ist ein transzellulärer aktiver und physiologisch regulierbarer Ca^{2+}-Transport lokalisiert, der bei niedrigen intraluminalen Ca^{2+}-Konzentrationen von Bedeutung ist. Die aktive Ca^{2+}-Resorption wird durch 1,25-$(OH)_2$-Vitamin D_3 stimuliert. Dabei scheint der Effekt darauf zu beruhen, dass

- der Einstrom an der Bürstensaummembran stimuliert,
- die Menge eines zellulären Bindungsproteins erhöht und
- der Transport durch die Calciumpumpe ins Interstitium gesteigert

wird. Der Einstrom an der Bürstensaummembran wird durch den epithelialen Calciumkanal (ECaC) vermittelt. In der basolateralen Membran des Enterozyten findet auch ein Na^+-Ca^{2+}-Austausch statt, im transzellulären Ca^{2+}-Transport scheint dieser eine untergeordnete Rolle zu spielen.

MERKE

Wie bei der Phosphatabsorption wird auch die Ca^{2+}-Absorption an verschiedene physiologische Zustände angepasst, indem sich der 1,25-$(OH)_2$-Vitamin-D_3-Spiegel verändert.

Sulfat

Der Dünndarm, vor allem das Ileum, verfügt über einen Na^+-abhängigen, sekundär aktiven Absorptionsmechanismus von anorganischem Sulfat mit begrenzter Transportkapazität. Diese reduzierte Transportkapazität und die im Vergleich zu Cl^- relativ geringe Permeabilität durch die Schlussleisten sind Ursache für eine osmotische Diarrhö bei hoher oraler Zufuhr von Sulfatsalzen (Osmolaxanzien).

Eisen

Eisen wird täglich in einer Menge von ca. 10–20 mg – überwiegend in Form von Hämoglobin und Myoglobin aus Fleisch- und Wurstwaren – aufgenommen. Etwa 10% davon werden hauptsächlich im oberen Dünndarm resorbiert. Bei Eisenmangelzuständen kann sich die Absorptionsrate verdoppeln. Bei Frauen (erhöhte Verluste durch Menstruationsblutung) ist sie physiologischerweise doppelt so hoch wie bei Männern.

In den verschiedenen „Verdauungssäften" wird Eisen gelöst und steht als Fe^{2+} bzw. Fe^{3+} zur Absorption zur Verfügung. Voraussetzung dafür ist das saure pH-Milieu des Magens. Im Magen bindet Eisen eventuell an Gastroferrin, ein Glykoprotein des Magenschleims.

Eisenabsorption Die zellulären Mechanismen der Eisenabsorption sind nicht gut bekannt (➤ Abb. 13.19). Eisen tritt in den Enterozyten über ein spezifisches, selektives Transportprotein ein und kann dort an Ferritin gebunden werden. Vor allem bei positiver Eisenbilanz gilt dieser Ferritinkomplex als „mukosaler Block", der eine weitere Eisenabsorption verhindert. An der basolateralen Zellseite wird Eisen durch einen nicht näher bekannten Mechanismus aus den Enterozyten transportiert.

Eisen im Blut Im Blut bindet Eisen an Apotransferrin und gelangt in Form von Transferrin zur Leber. Der Gehalt an Apotransferrin, d. h. die Aufnahmekapazität des Blutes, hat einen

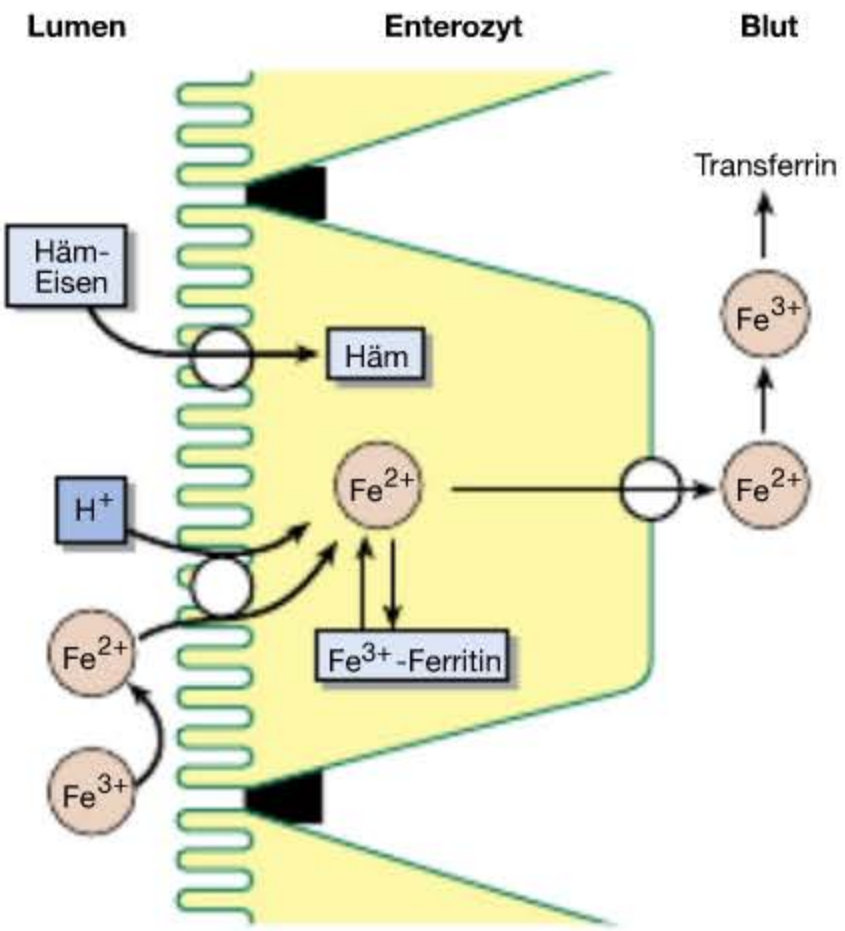


Abb. 13.19 Mechanismus der Eisenabsorption. Eisen wird in der Form von Fe^{2+}/Fe^{3+} (je nach pH-Wert) durch die Bürstensaummembran aufgenommen. Je nach Verfügbarkeit von Apotransferrin tritt es durch das Interstitium ins Blut über oder wird im Enterozyten in Form von Ferritin gespeichert und eventuell wieder ins Lumen abgegeben. Die Abgabe erfolgt im Rahmen der Zellerneuerung an den Spitzen der Villi.

Einfluss auf die Eisenabsorption durch den Enterozyten. Bei reduzierter Aufnahmekapazität kann das Eisen aus dem Enterozyten nicht aufgenommen werden; somit muss es im Enterozyten in Ferritin gespeichert werden, wodurch die weitere Aufnahme blockiert wird.

Klinik

Eisenmangel Eine reduzierte Aufnahme von Eisen kann die Folge eines Mangels in der Nahrung oder die Folge einer verminderten Absorptionskapazität sein. Neben der verminderten Eisenaufnahme kann auch ein verstärkter Eisenverlust, z. B. durch chronische Blutverluste, zu einer Eisenmangelanämie führen. Diese kann durch die orale Zufuhr von Fe^{2+} als Ascorbat oder Sulfat korrigiert werden.

13.6 Mikroorganismen im Gastrointestinaltrakt

Zur Orientierung

Der Magen-Darm-Trakt ist bis zur Ileozäkalklappe keimarm. Im Kolon herrscht die Darmflora vor, welche bis zu 30% des Stuhltrockengewichts ausmacht. Sie besteht aus einer Vielzahl von Keimen, welche beim Celluloseabbau und bei der Bildung von Darmgasen eine Rolle spielen.

Der Dickdarm wird postnatal bakteriell besiedelt. Die Dickdarmflora macht etwa 30% des Stuhltrockengewichts aus. Sie umfasst anaerobe Keime wie E. coli, Enterobacter aerogenes, Enterokokken, Bacteroides und andere. Die Darmbakterien sind wesentlich für die Entstehung der Darmgase verantwortlich. Die physiologische Funktion der Darmflora ist schwer zu definieren: Einige der Keime produzieren Vitamin K und Folsäure, andere verbrauchen Vitamine (Vitamin C und B_{12}). Erfahrungen aus der Tierernährung zeigen jedoch, dass Antibiotikazusätze zur Tiernahrung, welche die intestinale Flora unterdrücken, die Futterverwertung wesentlich verbessern.

Klinik

Blind-Loop-Syndrom Normalerweise enthält nur der Dickdarm Bakterien. Magen und Dünndarm sind keimarm (< 10^2 Keime/ml), da einerseits der saure Magensaft antibakteriell wirkt, andererseits die interdigestive Motorik des Magens und des Dünndarms den Inhalt jeweils nach kaudal verschiebt und damit eine Reinhaltefunktion erfüllt. Bei ungenügender Bildung von Magensaft (z. B. bei Gastritis, lang dauernder Behandlung mit säurehemmenden Medikamenten) und Störungen der Motorik (z. B. bei Diabetes mellitus) kann diese Schutzwirkung wegfallen. Wird der Dünndarm dann mit Bakterien überwuchert, konkurrieren die Bakterien mit dem Wirtsorganismus um das Vitamin B_{12}, woraus eine sog. perniziöse Anämie entstehen kann. Zudem besteht in solchen Fällen auch eine Fettresorptionsstörung, die Fettstühle (Steatorrhö) zur Folge hat. Man nennt dieses – einer bakteriellen Überwucherung des Dünndarms folgende – Malabsorptionssyndrom Blind-Loop-Syndrom, da es auch bei chirurgisch erzeugten, blind endenden Darmschlingen beobachtet wird.

13.7 Darmimmunsystem

Zur Orientierung

Die verletzliche Mukosa des Magen-Darm-Trakts verfügt über ein leistungsfähiges Immunabwehrsystem, das den Organismus mithilfe einer spezifischen Immunabwehr gegen das Eindringen pathogener Mikroorganismen schützt. Einen wichtigen Schutz vor pathogenen Keimen bilden bereits der saure Magensaft und die Verdauungsenzyme.

13.7.1 Grundlage des Darmimmunsystems

Bedeutung und Lokalisation 75% aller antikörperproduzierenden Immunozyten des gesunden Organismus befinden sich in der Darmmukosa, die restlichen 25% in Knochenmark, Milz und Lymphknoten. Die Immunozyten des Magen-Darm-Trakts sind teils in den als **Peyer-Plaques** bezeichneten lym-

phoepithelialen Organen des Magen-Darm-Trakts, teils diffus in der Darmmukosa beidseits der Basalmembran angesiedelt.

Immunglobulin A Eine Besonderheit der darmassoziierten Immunozyten ist ihre Fähigkeit zur Synthese von sekretorischen Antikörpern, den Immunglobulinen der Klasse A (IgA). Ihre Syntheseleistung übertrifft insgesamt die der IgG-produzierenden Plasmazellen des myelo- und lymphopoetischen Immunsystems um ein Drittel. Die IgA entfalten ihre neutralisierende Wirkung auf der luminalen Seite der Darmmukosa, indem sie transepithelial von den in der Submukosa liegenden reifen B-Lymphozyten auf die Oberfläche der Enterozyten transportiert werden.

13.7.2 Orale Antigene

Nicht alle oral aufgenommenen Stoffe sind vollständig abbaubar, wie das Beispiel der Blutgruppensubstanzen zeigt: Die α-glykosidischen Bindungen, die den Blutgruppen des AB0-Systems zugrunde liegen, werden durch die intestinalen Glykohydrolasen nicht gespalten. Bei den Individuen, die zur Synthese der Blutgruppen A und B nicht fähig sind und somit keine Immuntoleranz gegen diese Antigene entwickeln (z. B. Blutgruppe 0), führt die orale Aufnahme diese Antigene zur Bildung spezifischer Antikörper (Isoagglutinine).

Die häufigsten oralen Antigene sind unvollständig abgebaute Nahrungsmittel oder Sekretionsprodukte enteropathogener Mikroorganismen. Sie können durch Pinozytose über die Enterozyten, aber auch parazellulär durch gelockerte Schlussleisten aufgenommen werden und können dann Nahrungsmittelallergien auslösen.

MERKE

Die häufigsten oralen Antigene sind unvollständig abgebaute Nahrungsmittel oder Sekretionsprodukte enteropathogener Mikroorganismen.

13.7.3 Immunantwort

Ein oral zugeführtes Antigen wird zunächst durch bestimmte Epithelzellen der Peyer-Plaques (M-Zellen) transzytotisch aufgenommen. Dadurch werden die in den Plaques angereicherten unreifen B- und T-Immunozyten angeregt. Sie verlassen über die mesenterialen Lymphknoten und die Blutbahn die Plaques und reichern sich in der Lamina propria der Darmmukosa und anderer Schleimhäute an, wo sie bei fortgesetztem Kontakt mit dem Antigen zur Synthese und Sekretion von IgA befähigt werden. Die IgA neutralisieren die Antigene auf der luminalen Seite und können als „Koproantikörper" im Stuhl nachgewiesen werden.

Normalerweise verläuft diese Immunantwort homöostatisch ohne Beeinträchtigung des Wohlbefindens. Diese Eigenschaft des Darmimmunsystems wird auch als **„orale Toleranz"** bezeichnet, weil sie Überempfindlichkeitsreaktionen unterdrücken hilft.

Klinik

Glutensensitive Enteropathie Es gibt Hinweise dafür, dass die Darmmukosa auch allergisch geschädigt werden kann. Lokale Entzündungsreaktionen sind die Folge einer Sensibilisierung durch Nahrungsmittelallergene und führen zur Darmatrophie und damit zu einem Malabsorptionssyndrom wie bei der glutensensitiven Enteropathie (einheimische Sprue, Zöliakie).

13.7.4 Passive Immunisierung

Bei Nagern und beim Kalb erfolgt in den ersten Lebenswochen ein aktiver, rezeptorvermittelter Transport von IgG aus der Milch, der als laktogene Immunisierung dem Jungtier einen gewissen Schutz verleiht. Beim Menschen findet eine analoge passive Immunisierung intrauterin im Rahmen eines transplazentaren IgG-Transports statt. Die Humanmilch enthält dagegen vor allem IgA, das im Darm des Säuglings nicht aufgenommen wird, aber gegen proteolytischen Abbau resistent ist und daher intraluminal vor Infektionen schützt.

13.8 Ausblick

Die Physiologie des Magen-Darm-Trakts hat in den letzten Jahren einige Revolutionen erfahren, die zum Teil durch methodische Neuentwicklungen eingeleitet worden sind, z. B. mit bildgebenden Verfahren für Echtzeit-Motilitätsstudien. Außerdem führen die durch das „Human Genome Project" gewonnenen Daten zu wichtigen Erkenntnissen über neue Wirkstoffe, wie z. B. das Ghrelin, ein neu entdecktes Magenhormon. Auch werden pharmakologische Entwicklungen im Bereich des spezifischen Membrantransports (Enterozyten, Hepatozyten) ermöglicht.

Die rasch fortschreitende Forschung über die mukosale Immunität wird zu neuen therapeutischen Ansätzen für die Colitis ulcerosa und den Morbus Crohn führen, chronische entzündliche Erkrankungen der Darmschleimhaut. Vielleicht eröffnen diese Erkenntnisse auch Möglichkeiten zur oralen Induktion einer Toleranz für Autoantigene, d. h. körpereigene Stoffe, gegen welche der Organismus Antikörper bildet und damit eine Autoimmunerkrankung erzeugt.

ZUSAMMENFASSUNG

Der Magen-Darm-Trakt dient der Nahrungsaufnahme, der Verdauung und der Absorption der Nährstoffe. Dazu koordiniert er in autonomer Weise motorische, sekretorische und resorptive Vorgänge. Die einzigen Ausnahmen sind die Nahrungszufuhr (Essen und Kauen) und die Stuhlentleerung (Defäkation). Diese beiden Vorgänge erfolgen willentlich, laufen aber reflektorisch gesteuert ab. Motorik und Sekretionen werden durch das autonome Nervensystem und den intramuralen Plexus einerseits, durch eine Vielzahl von humoralen Faktoren andererseits koordiniert:

- In der **kephalen Phase** sorgen parasympathische Efferenzen für eine Aktivierung der Magensaftsekretion.
- In der **gastralen Phase** sorgt das Gastrin für Magensaftsekretion und Magenentleerung.
- In der **intestinalen Phase** steuert der enterogastrische Hemmreflex die Magenentleerung. Zudem bewirkt Sekretin eine wässrige, bicarbonatreiche Sekretion aus den Gallen- und Pankreasausführungsgängen. Cholecystokinin regt die Sekretion der Verdauungsenzyme aus den Azini des exokrinen Pankreas bzw. die Entleerung der Gallenblase an.

Im Dünndarm wird in der digestiven Phase der Chymus durch **Segmentationsbewegungen** und eine intermittierende **propulsive Peristaltik** retiniert bzw. in aboraler Richtung transportiert. In dieser Zeit werden die Nährstoffe zu Monosacchariden, Aminosäuren/Oligopeptiden und Monoglyceriden sowie freien Fettsäuren hydrolysiert. Fette werden im Magen zuerst emulgiert, mit Pankreaslipase/Colipase angedaut und dann mit der Galle mizellarisiert.

Die meisten wasserlöslichen Nährstoffe (Glucose, Galactose, Aminosäuren, wasserlösliche Vitamine, Sulfat und Phosphat, Gallensäuren) werden sekundär aktiv durch einen Na^+-aktivierten Transport resorbiert, während die fettlöslichen Nährstoffe teils durch spezifische Carrier, teils durch Diffusion aufgenommen werden. Spurenelemente und Ionen wie Fe^{2+} und Ca^{2+} verfügen über spezifische Absorptionsmechanismen.

Die wichtigsten Bestandteile des **Magensafts** sind

- Salzsäure, welche von den Belegzellen mithilfe einer apikalen H^+-K^+-ATPase aktiv sezerniert wird,
- Pepsinogen aus den Hauptzellen, welches bei niedrigem pH-Wert in die Protease Pepsin umgewandelt wird,
- Intrinsic-Faktor aus den Belegzellen zur Komplexierung von Vitamin B_{12},
- Mucus aus den Nebenzellen als Schutz- und Gleitschicht.
- Der **Pankreassaft** enthält Amylase, Lipase mit Colipase, Proteasen (z. B. Trypsin, Chymotrypsin, Elastase, Carboxypeptidase), Phospholipasen und Nukleasen. Die Proteasen werden erst im Lumen des Darms aktiviert. Das Pankreassekret mischt sich mit der **Galle,** welche vor allem Gallensäuren, Phospholipide (Lecithin) und Cholesterin in gemischten Mizellen enthält. Diese nehmen Fettabbauprodukte auf und führen diese der Mukosaoberfläche zu, wo sie destabilisiert werden. Gallenbestandteile wie Cholsäure und Chenodesoxycholsäure werden im terminalen Ileum aktiv resorbiert und der Leber zugeführt (enterohepatischer Kreislauf). Auch Gallenfarbstoffe (Bilirubin) unterliegen dem enterohepatischen Kreislauf.

Der Magen-Darm-Trakt verfügt über Schutzmechanismen gegen Mikroorganismen. Diese werden durch die mukosale Immunität durch spezifische IgA, die mit der sekretorischen Komponente auf die Mukosaoberfläche gelangen, bekämpft. Daneben wird aber das Kolon durch eine typische, dem Menschen angepasste bakterielle Flora besiedelt.

Fragen

1 Wie wird Erbrechen ausgelöst, und welche Folgen hat länger dauerndes Erbrechen?
Denken Sie bei der Beantwortung an:
- viszeromotorischen Ablauf,
- zentral-reflektorische Steuerung,
- Konsequenzen des Verlusts von H^+ (metabolische Alkalose), K^+ (Hypokaliämie), Wasser (Dehydratation).

2 Was für ein Sekret produziert das Pankreas, und wie wird die endokrine Pankreasfunktion gesteuert?
Denken Sie bei der Beantwortung an:
- Feinbau des Pankreas,
- Sekretion der Pankreasenzyme,
- Sekretion der Elektrolyte,
- Sekretin,
- Cholecystokinin.

3 Welche Mechanismen bewirken die Salz- und Wasserabsorption im Dünndarm?
Denken Sie bei der Beantwortung an:
- transzelluläre und parazelluläre Transportwege,
- aktiven Na^+-Transport,
- sekundär aktive Transporte,
- Kotransportsysteme und Austauschtransporte,
- treibende Kräfte des transepithelialen Wasserflusses,
- die Rolle des Bicarbonats.

4 Wie passt sich der Magen-Darm-Trakt an die Nahrungsaufnahme an?
Denken Sie bei der Beantwortung an:
- die Regulationssysteme,
- Bedeutung der neuralen Regulation,
- Bedeutung der humoralen Regulation.

5 Wie werden die wichtigsten Nahrungsmittel der intestinalen Absorption zugeführt?
Denken Sie bei der Beantwortung an:
- Funktion des Magens,
- Funktion des Pankreas,
- hydrolytische Enzyme des Magens, des Pankreas und des Darmepithels (Bürstensaummembran).

6 Welche Mechanismen führen zur Bildung des sauren Magensafts?
Denken Sie bei der Beantwortung an:
- Belegzellen,
- H^+-K^+-ATPase,
- Alkaliflut,
- Gastrin,
- Histamin,
- Parasympathikus.

166 IMPP-Fragen

This page intentionally left blank

KAPITEL

14 Energiehaushalt und Ernährung

M.J. Müller, A. Bosy-Westphal

14.1 Ernährungszustand 584
14.1.1 Body-Mass-Index, BMI 584
14.1.2 Fettverteilung 585
14.1.3 Körperzusammensetzung 586

14.2 Energieverbrauch 587
14.2.1 Grundlagen des Energiestoffwechsels 587
14.2.2 Komponenten des Energieverbrauchs 588
14.2.3 Bestimmung des Energieverbrauchs 589
14.2.4 Energieverbrauch und Körperzusammensetzung 592

14.3 Regulation der Energiebilanz 593
14.3.1 Regulation der Energieaufnahme 593
14.3.2 Regulation des Energieverbrauchs 595

14.4 Substratstoffwechsel 597
14.4.1 Respiratorischer Quotient 597
14.4.2 Oxidativer und nichtoxidativer Substratstoffwechsel 599
14.4.3 Postprandialer Stoffwechsel 600

14.5 Ernährung 608
14.5.1 Nährstoffbedarf und Ernährungsempfehlungen 608
14.5.2 „Gesunde Ernährung": Praktische Aspekte . . . 611
14.5.3 Diäten 612

Kasuistik

Sabine ist jetzt 47 Jahre alt und hat seit ihrer Kindheit Gewichtsprobleme. Eigentlich ist ihre ganze Familie betroffen. Schon ihre Eltern waren zu dick. Ihr Vater hatte einen Diabetes mellitus Typ 2 und ist vor 15 Jahren im Alter von 55 Jahren an einem Herzinfarkt verstorben. Und in ihrer eigenen Familie setzt sich die Adipositas fort: Auch ihr Ehemann ist adipös, und Claudia, ihre gemeinsame Tochter, ist ebenfalls übergewichtig und hat bereits einen erhöhten Blutdruck, obwohl sie erst 23 Jahre alt ist.

Sabine hat in den letzten 10 Jahren wiederholt und erfolglos versucht, ihr Körpergewicht mit teilweise drastischen Diäten nachhaltig zu reduzieren. Ihr niedrigstes Gewicht betrug in dieser Zeit 79 kg, ihr Wunschgewicht ist 70 kg. Aktuell wiegt sie 130 kg bei einer Körpergröße von 167 cm. Der BMI (= Body-Mass-Index) errechnet sich (aus dem Verhältnis von Gewicht zum Quadrat der Körpergröße) mit 46,6 kg/m^2 und ist natürlich viel zu hoch. Die Fettmasse beträgt 60 kg oder 46% des Körpergewichts. Der Bauchumfang ist größer als der Hüftumfang, sodass ein „männlicher" Fettverteilungstyp vorliegt.

Sabine empfindet eine deutliche Belastungsdyspnoe, die ihre körperliche Aktivität einschränkt. Es sind ein Diabetes mellitus Typ 2, eine Hypertriglyceridämie (245 mg/dl), ein Hypertonus (165/105 mmHg) und eine Fettleber nachgewiesen. Die Konzentration des HDL-Cholesterins ist erniedrigt (< 35 mg/dl), und die Serumkonzentrationen von Insulin und Leptin sind erhöht. Normal sind dagegen einerseits der Cholesterin- und der Harnsäurespiegel im Plasma und andererseits die Schilddrüsenfunktion und die Sekretion der Hormone aus der Nebennierenrinde.

Sabines Ruheenergieverbrauch wird mit 1980 kcal/d (8,3 MJ/d) bestimmt. Bei einem mittleren Aktivitätsfaktor von 1,55 ergibt sich ein 24-Stunden-Energieverbrauch von 3069 kcal (12,8 MJ). Das Ernährungsprotokoll belegt eine im Vergleich zu den Richtwerten gering erhöhte Energiezufuhr (2250 kcal/d) sowie eine hohe Fett- (135 g/d oder 54% der Nahrungsenergien) und Cholesterinaufnahme (460 mg/d).

Sabines ausgeprägte Adipositas geht mit einem sehr hohen gesundheitlichen Risiko einher. Es besteht ein sog. metabolisches Syndrom, in dessen Zentrum die Hyperinsulinämie steht. Ursachen der Adipositas sind eine fettreiche Ernährung und die körperliche Inaktivität. Angesichts der familiären Häufung von Übergewicht und auch des metabolischen Syndroms besteht eine genetische Disposition. Der erhöhte Leptinspiegel lässt eine Leptinresistenz vermuten.

Die Therapie besteht in einer vorsichtigen und langfristig geplanten Reduktion der Kalorienzufuhr (–500 kcal/d [2,0 MJ/d]) und regelmäßiger körperlicher Aktivität (z. B. > 60 min/Tag Spazierengehen). Eine medikamentöse Behandlung des Diabetes mellitus, des Hypertonus und auch der Fettstoffwechselstörung ist zunächst notwendig. Eine Gewichtsabnahme von 3 bis 5 kg wird sich bereits positiv auf die Zeichen des „metabolischen Syndroms" auswirken.

Zur Orientierung

Der Ernährungszustand bestimmt das gesundheitliche Risiko. Kenngrößen des Ernährungszustandes sind neben dem Körpergewicht und der Größe vor allem die Fettmasse und die Verteilung des Fettgewebes. Eine genaue Bestimmung der Körperzusammensetzung ermöglicht eine Beurteilung von Energiespeichern, Körperfunktionen und krankheitsabhängigen Veränderungen des Ernährungszustandes.

14.1 Ernährungszustand

Zur Orientierung

Der Ernährungszustand ist das Ergebnis von Zufuhr, Verdauung, Speicherung, Verbrauch und Verlust von Nährstoffen. Makronährstoffe sind organische Bestandteile der Ernährung wie z. B. Kohlenhydrate, Fette und Eiweiß, die mit der Nahrung in täglichen Mengen von bis zu mehreren 100 g aufgenommen werden. Der größte Teil dieser Makronährstoffe dient als Energiequelle. Die Bilanz der Makronährstoffe (Zufuhr minus Verbrauch) bestimmt die Körpergröße (im Wachstum) und das Körpergewicht sowie deren mögliche Veränderungen (Gewichtszunahme und -abnahme).

14.1.1 Body-Mass-Index, BMI

Der Ernährungszustand wird durch das Körpergewicht und die Körpergröße charakterisiert. Der **„Body-Mass-Index"** (**BMI** = Gewicht in Kilogramm/Quadrat der Größe in Meter) wird heute weltweit für alle Altersgruppen zur Beurteilung des Ernährungszustandes angewendet (➤ Tab. 14.1). Ältere Indizes wie das „Broca-Normalgewicht" (Körpergröße in Zentimeter minus 100) oder das „Idealgewicht" („Normalgewicht" minus 10% bei Männern und minus 15% bei Frauen) werden dagegen nicht mehr verwendet.

BMI und Morbidität/Mortalität Bei Erwachsenen hat der BMI eine U-förmige Beziehung zu Morbidität bzw. Mortalität (➤ Abb. 14.1a).

MERKE

Morbidität und die Mortalität sind sowohl bei niedrigem als auch bei hohem BMI erhöht.

Tab. 14.1 Charakterisierung des Ernährungszustandes von Erwachsenen mithilfe des BMI [14.1].

Beurteilung des Körpergewichts	BMI (kg/m²)
Untergewicht	< 18,5
Normalgewicht	18,5–24,9
Übergewicht	≥ 25
• präadipös	25–29,9
• Adipositas Grad1	30–34,9
• Adipositas Grad2	35–39,9
• Adipositas Grad3	≥ 40

Bei Übergewicht und Adipositas zeigt der BMI eine enge Beziehung zur prozentualen Körperfettmasse. Da die Fettmasse ein wichtiger Risikofaktor für Erkrankungen wie Diabetes mellitus Typ 2, Hypertonie, Fettstoffwechselstörungen, Gicht und Athe-

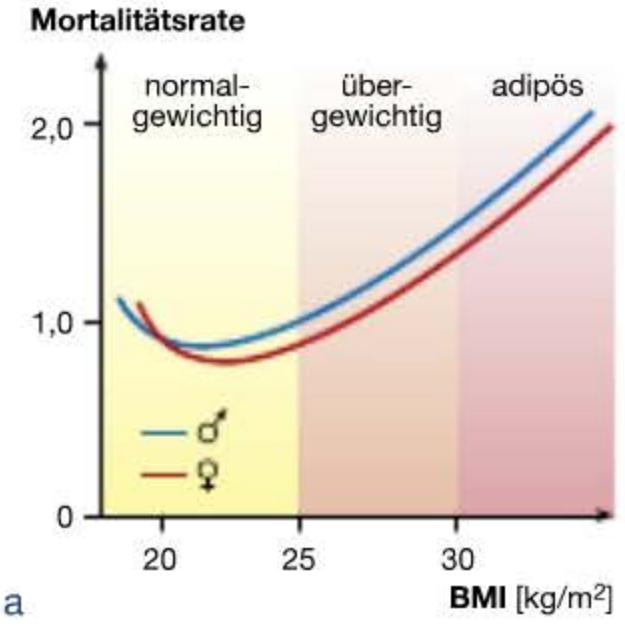


Abb. 14.1 Morbidität und Mortalität in Abhängigkeit von BMI und Körperfettanteil.

a Beziehung zwischen BMI und Mortalitätsrate bei Erwachsenen. Die Mortalität steigt unterhalb eines BMI von 20 kg/m² sowie oberhalb eines BMI von 25 kg/m². Ein niedriger BMI ist mit einem erhöhten Risiko für Magen-Darm- und Lungenerkrankungen korreliert. Demgegenüber zeigt ein hoher BMI eine Beziehung zu Diabetes mellitus Typ 2, Fettstoffwechselstörungen, Gallenblasenleiden und Herz-Kreislauf-Erkrankungen.

b Beziehung von fettfreier Körpermasse (FFM) und Körperfettmasse (FM) zur Mortalitätsrate. Eine höhere Mortalität bei niedrigem BMI ist durch eine geringe fettfreie Körpermasse bedingt, wohingegen eine höhere Sterblichkeit bei hohem BMI durch die Zunahme an Körperfettmasse erklärt wird.

rosklerose darstellt, ist das gesundheitliche Risiko eines hohen BMI durch den Anstieg der Körperfettmasse bedingt. Für den Anstieg der Mortalität bei niedrigem BMI ist dagegen der Verlust an fettfreier Körpermasse (d. h. Muskel- und Organmasse) verantwortlich (➤ Kap. 14.1.3; ➤ Abb. 14.1b).

Statistisch gesehen ist der „Normalbereich" des BMI (➤ Tab. 14.1) der Bereich der niedrigsten Morbidität und Mortalität. Der mit der höchsten Lebenserwartung verbundene BMI ist für Frauen und Männer leicht unterschiedlich und steigt mit steigendem Lebensalter an (➤ Tab. 14.2). Das gesundheitliche Risiko eines hohen BMI ist bei jüngeren Menschen größer als bei älteren.

Der BMI wird nicht allein durch die Fettmasse bestimmt. Bei einer hohen Muskelmasse ist der BMI ebenfalls erhöht. Ein Bodybuilder mit einem niedrigen Anteil an Fettmasse hat durch die erhöhte Muskelmasse auch einen hohen BMI.

MERKE

Die Bedeutung des BMI für die Einschätzung des gesundheitlichen Risikos ist bei hoher Muskelmasse gering.

Normwerte Normwerte zur Beurteilung des Ernährungszustandes können zum einen durch die statistische Beziehung des BMI (oder der Fettmasse) zu Morbidität und Mortalität festgelegt werden. Alternativ werden populationsspezifische Referenzwerte herangezogen. Ernährungsindizes wie Gewicht, Größe und BMI werden hierfür als Perzentile (Rangposition), Prozent des Medians (Messwert/Median der Referenzpopulation) innerhalb einer Population oder auch als „z-Score" (Messwert minus Median der Referenzpopulation/Standardabweichung der Referenzpopulation) angegeben. Oberhalb der 90. Perzentile besteht Übergewicht, oberhalb der 95. oder der 97. Perzentile Adipositas. Werte unterhalb der 10. Perzentile charakterisieren Untergewicht, unterhalb der 3. Perzentile besteht ausgesprochenes Untergewicht. Vergleicht man populationsspezifische Daten mit den Grenzwerten für Erwachsene (➤ Tab. 14.1), so zeigt sich, dass zurzeit mehr als 50% der Erwachsenen in Deutschland übergewichtig sind. Der Median des BMI liegt heute bei 26 kg/m^2. Dementsprechend liegt auch die 10. BMI-Perzentile oberhalb des für Untergewicht festgelegten Grenzwertes von 18,5 kg/m^2.

MERKE

Die steigende Prävalenz von Übergewicht bedingt eine Verschiebung der BMI-Perzentilen und erklärt, warum diese populationsspezifischen Referenzwerte zur Beurteilung eines gesundheitlich optimalen Ernährungszustandes heute ungeeignet sind.

14.1.2 Fettverteilung

Bei Übergewicht und Adipositas wird das gesundheitliche Risiko nicht allein durch den BMI oder den Körperfettanteil, sondern auch durch die Fettverteilung bestimmt. Bei androider Fettverteilung ist das viszerale (d. h. intraabdominale und intrathorakale) Fettgewebe vermehrt. Bei einem normalen BMI

Tab. 14.2 Alters- und Geschlechtsabhängigkeit des BMI mit der höchsten Lebenserwartung.

Altersgruppe (Jahre)	Männer	Frauen
20–29	21,4	19,5
30–39	21,6	23,4
40–49	22,9	23,2
50–59	23,2	25,2
60–69	26,6	27,3

finden sich viszeral bis zu 20% der gesamten Fettmasse. Davon liegen 90% abdominal und 10% intrathorakal.
167 Text: Viszerales und subkutanes Fettgewebe

MERKE

Das gesundheitliche Risiko ist bei einer „bauchbetonten" (**androiden** bzw. männlichen) Fettverteilung höher als bei einem „hüft-" und „oberschenkelbetonten" **(gynoiden)** Fettverteilungstyp.

Bei „bauchbetonter" Adipositas besteht regelmäßig ein **metabolisches Syndrom,** welches durch Diabetes mellitus Typ 2, Hypertonie, Hypertriglyceridämie und Atherosklerose charakterisiert ist. Eine Insulinresistenz gilt als gemeinsame Ursache der genannten Krankheiten. Sie ist durch einen erhöhten Plasmainsulinspiegel (Hyperinsulinämie) bei gleichzeitig verminderter Insulinsensitivität der Rezeptoren an Muskulatur und Fettgewebe gekennzeichnet. Diese Insulinresistenz wird durch den bei hoher Lipolyserate des viszeralen Fettgewebes erhöhten Plasmaspiegel an freien Fettsäuren erklärt. In der Leber steigern die Fettsäuren die Synthese von Triglyceriden (Very-Low-Density-Lipoproteine, VLDL; ➤ Kap. 14.4.3) und reduzieren die hepatische Extraktion von Insulin. Dadurch kommt es zu einer Hyperinsulinämie im peripheren Blut. Am Skelettmuskel hemmen die freien Fettsäuren die Insulinwirkung auf den Glucosestoffwechsel, dies führt zu Insulinresistenz und Hyperglykämie.

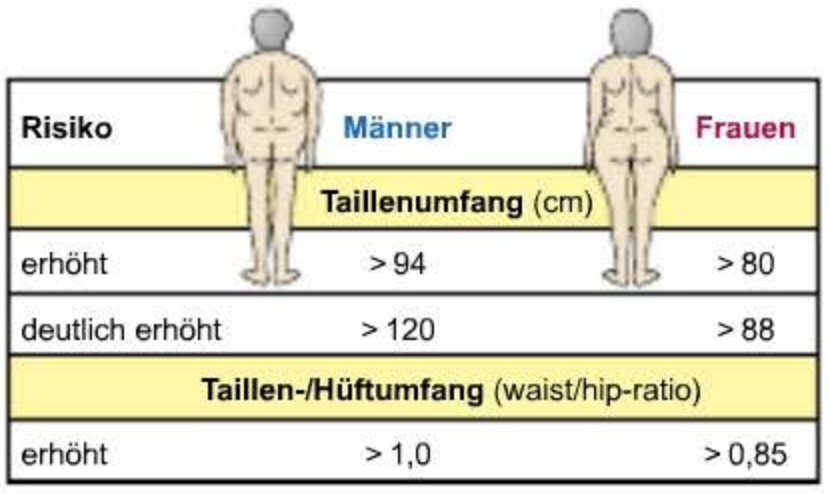


Abb. 14.2 Bewertung des gesundheitlichen Risikos anhand der Fettverteilung [14.1].

Die mithilfe der CT bestimmte Fettgewebsfläche in Höhe des 4. bzw. 5. LWK ist ein Maß des viszeralen Fettgewebes. Das Risiko einer „bauchbetonten" Fettverteilung wird auch indirekt durch

die Erfassung des Bauchumfangs abgeschätzt, während die vergleichenden Umfangsmessungen in Höhe der Taille und der Hüfte weniger gut zur viszeralen Fettmasse und zum Risiko eines metabolischen Syndroms korrelieren („waist/hip ratio"; Normalwerte für Frauen und Männer ➤ Abb. 14.2). Die „waist/hip ratio" zeigt aber eine enge Beziehung zum Risiko für einen Herzinfarkt: je höher der Quotient, desto höher das Risiko.

14.1.3 Körperzusammensetzung

MERKE

Im Vergleich zu BMI und dem Taillenumfang ermöglicht die Erfassung der **Körperzusammensetzung** eine genauere und differenzierte Charakterisierung des Ernährungszustandes.

Modelle

Für ein Verständnis der Körperzusammensetzung werden verschiedene Modelle und Begrifflichkeiten verwendet (➤ Tab. 14.3, ➤ Abb. 14.3). Modelle der Körperzusammensetzung unterteilen den Körper in 2, 3 oder mehr Kompartimente (➤ Abb. 14.3).

2-Kompartiment-Modell Ein 2-Kompartiment-Modell unterscheidet zwischen Fett- (FM) und fettfreier Masse (FFM). Anatomisch besteht die FFM aus Skelettmuskulatur und Organen wie Gehirn, Herz, Lunge, Leber, Pankreas, Milz und Nieren. Bei einem normalgewichtigen jungen Erwachsenen liegt der Anteil der Fettmasse am Körpergewicht bei 10–15% (Männer) bzw. 20–25% (Frauen). Während der Wassergehalt der FFM bei Erwachsenen 73% und bei Kleinkindern bis zu 78% beträgt, ist die FM wasserfrei. Aufgrund der unterschiedlichen Anteile von FFM und FM am Körpergewicht beträgt der Wasseranteil bei Frauen 50–60% und bei Männern 55–65% des Körpergewichts. Muskulöse Menschen haben einen höheren (70–80%), Adipöse einen niedrigeren Wasseranteil (45–50%). 43% des Körperwassers befinden sich extrazellulär (Plasma, Lymphe, interstitielle und transzelluläre Flüssigkeit), 57% intrazellulär.

3-Kompartiment-Modell Die FFM kann weiter unterteilt werden, z. B. in die Körperzellmasse („body cell mass", BCM) und die Extrazellulärmasse (ECM; 3-Kompartiment-Modell: Körpergewicht = FM + BCM + ECM). Die Körperzellmasse beträgt 53–60% (Männer) bzw. 51–58% (Frauen) der FFM. Sie ist die „metabolisch aktive Masse" des Körpers, d. h., sie umfasst alle sauerstoffverbrauchenden Zellen im Körper und bestimmt damit den Energieverbrauch des Menschen. Ein Verlust der Körperzellmasse um mehr als 40% (z. B. durch Hungern) ist mit dem Leben nicht vereinbar.

Modelle mit mehr als 3 Kompartimenten Die Extrazellulärmasse kann weiter in die extrazelluläre Flüssigkeit und feste Bestandteile im Extrazellulärraum differenziert werden. Alternative Kompartimentmodelle unterscheiden auf der molekularen Ebene fünf Kompartimente: Körpergewicht = Fett + Eiweiß + Glykogen + Wasser + Mineralien (➤ Abb. 14.3).

Tab. 14.3 Terminologie der Körperzusammensetzung [14.2].

Kompartiment	Definition
Körperfettmasse (FM)	Menge der Triglyceride im Körper
fettfreie Masse (FFM)	Körpergewicht – FM, „funktionelle" Körpermasse
Körperzellmasse (BCM)	Zellen inkl. des intrazellulären Wassers, Gesamtheit der Sauerstoff verbrauchenden Zellen
extrazelluläre Masse (ECM)	extrazelluläres Wasser + feste extrazelluläre Bestandteile

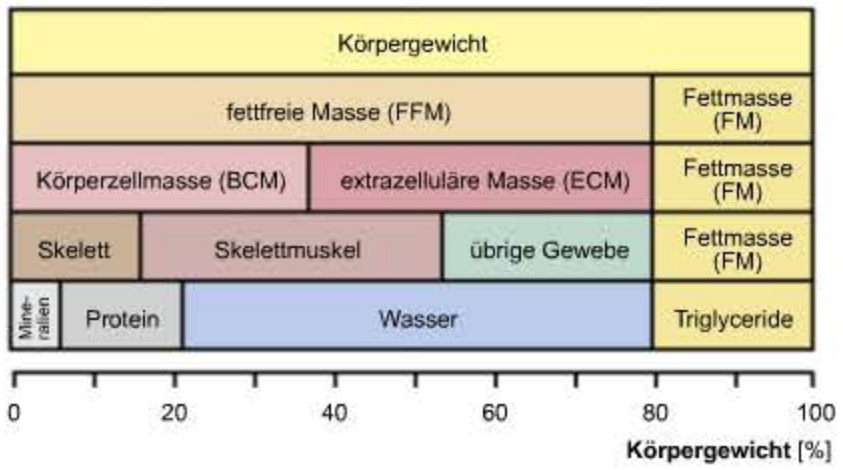


Abb. 14.3 Modelle der Körperzusammensetzung.

Andere Modelle differenzieren auf der atomaren Ebene sogar 10 Kompartimente: Körpergewicht = Kohlenstoff + Sauerstoff + Wasserstoff + Stickstoff + Calcium + Phosphor + Schwefel + Natrium + Chlor + Magnesium.

Messung

Die Untersuchung der Körperzusammensetzung ist aufwendig. Anthropometrische Messungen erfassen über die Hautfaltendicke das subkutane Fettgewebe sowie durch die Messung des Oberarmumfangs – nach Korrektur um die subkutane Fettmasse – die Oberarmmuskulatur. Die Messung des Körperwassers führt zur Berechnung der FFM. Indirekt kann so die FM ermittelt werden (Körpergewicht – FFM). Die Messung des Körperwassers erfolgt mit bioelektrischer Impedanzanalyse (BIA) oder durch Isotopendilution mit Deuterium oder Sauerstoff (^{18}O). Ein alternativer Ansatz ist die Berechnung der Körperzusammensetzung aus der Körperdichte. Die Messung des Körpervolumens durch Unterwasserwiegen (Hydrodensitometrie) oder Ganzkörper-Plethysmographie (Densitometrie) erlaubt die Bestimmung der Körperdichte. Da die Dichte von FM und FFM unterschiedlich ist, können die Anteile beider Kompartimente berechnet werden. Bildgebende Verfahren werden z. B. zur Erfassung des Knochenmineralgehalts und der „Weichteilmasse" (z. B. mit „Dual Energy X-ray Absorptiometry", DEXA, ➤ Abb. 14.4 oder zur Messung der Organvolumina mit MRT) angewendet. Eine Untersuchung mit Neutronenaktivierung erlaubt die Bestimmung von Elementen wie z. B. Stickstoff, Kohlenstoff oder Calcium. Aus dem Stickstoffgehalt kann wiederum das Körpereiweiß berechnet werden.

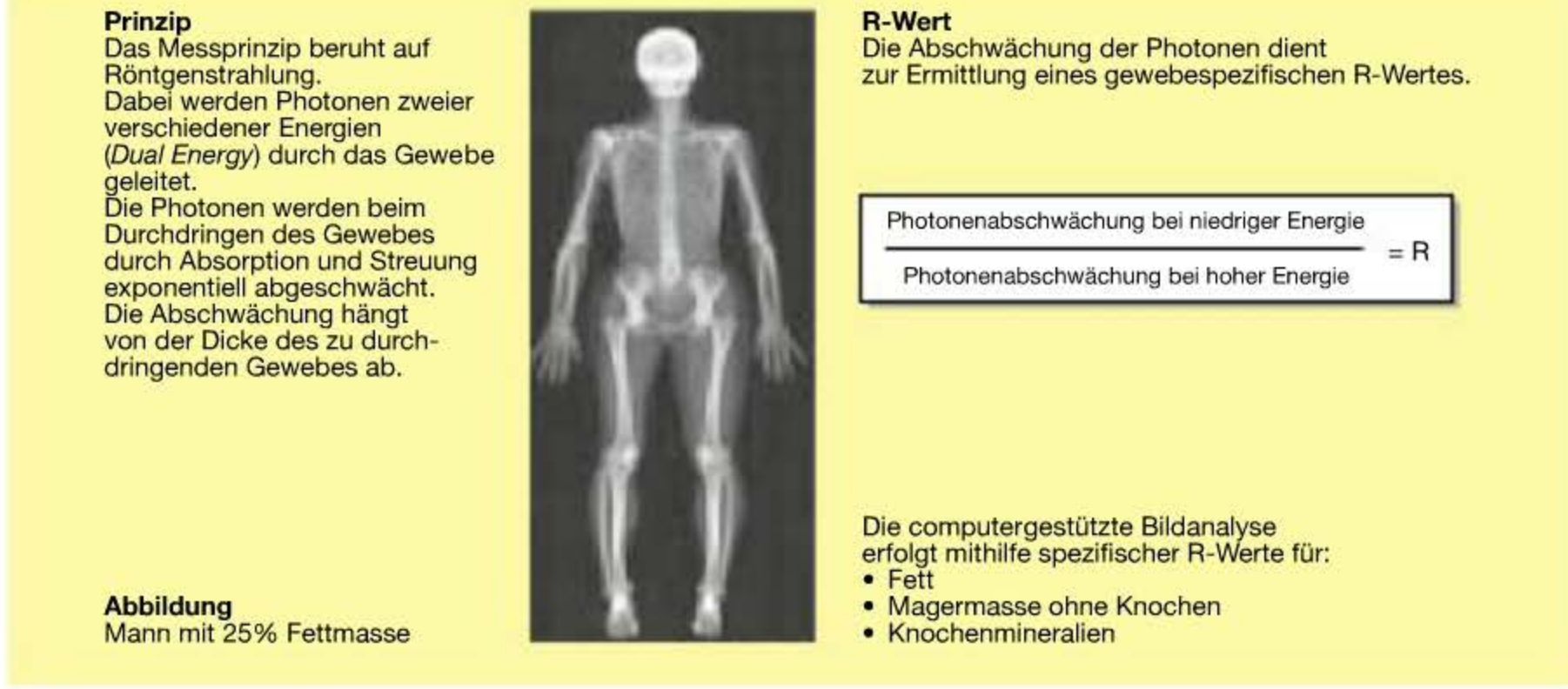


Abb. 14.4 Untersuchung der Körperzusammensetzung. Prinzip, Methode und Anwendung der Dual Energy X-ray Absorptiometry (DEXA).

Klinik Klinische Bedeutung der Körperzusammensetzung

Bei alten Menschen und besonders bei chronisch Kranken kann der Verlust an Muskelmasse und Körperzellmasse durch eine gleichzeitige Zunahme der Fettmasse oder auch durch Flüssigkeitseinlagerungen „maskiert" werden. Das Körpergewicht ist dann normal oder sogar erhöht. Tatsächlich bestehen aber bereits Defizite, welche die Funktionen des Körpers beeinträchtigen. Chronische Krankheiten wie z. B. Rheuma mit Immobilität bzw. Bettlägerigkeit führen zu einem Verlust an Muskelmasse (sog. Sarkopenie). Bei Schwerkranken (z. B. nach Polytrauma, Sepsis) wird der nahezu regelhafte Verlust der Körperzellmasse in frühen Krankheitsphasen durch eine Expansion der Extrazellulärmasse „verdeckt". Das Körpergewicht kann deshalb trotz deutlicher Defizite zunächst unverändert sein. Dies gilt auch für Patienten mit einer Herzinsuffizienz, bei chronischer Niereninsuffizienz oder für Patienten mit einer Leberzirrhose und Aszites (Flüssigkeitsansammlung in der freien Bauchhöhle). Die gezielte Untersuchung der Körperzusammensetzung erlaubt in diesen Fällen eine Beurteilung von Energiespeichern (Fettmasse), Körperfunktionen (z. B. Muskelkraft, Stoffwechsel) und krankheitsabhängigen Veränderungen des Ernährungszustandes (z. B. Ödeme, Kachexie).

14.2 Energieverbrauch

Zur Orientierung

Der Energieverbrauch ist eine vitale Kenngröße des Organismus. Die Energiegewinnung aus dem Abbau von Nährstoffen dient dabei sowohl dem Strukturerhalt als auch für Stoffwechselleistungen, Atmung, Wärmeproduktion und Bewegung. Der Energiebedarf des Organismus wird maßgeblich durch die fettfreie, aktive Körpermasse bestimmt und sinkt im Alter.

14.2.1 Grundlagen des Energiestoffwechsels

Energieverbrauch und Sauerstoffaufnahme Der Energieverbrauch wird in Joule oder Kalorien (veraltet) pro Zeiteinheit oder in Watt angegeben.

1 J = 1 Ws = 0,23892 cal; 1 cal = 4,1855 J; 1 W = 1 J/s = 14,3352 cal/min

Ein normalgewichtiger junger Erwachsener verbraucht pro Stunde etwa 420 kJ (100 kcal) oder 116 W. Dies entspricht einer Sauerstoffaufnahme von 15,8 l/h bzw. 380 l/d (kalorisches Äquivalent). Spitzensportler können ihren Sauerstoffverbrauch vorübergehend auf das bis zu 10-Fache steigern.

ATP-Synthese Adenosintriphosphat (ATP) ist die wichtigste energiereiche Verbindung für den Zellstoffwechsel. Der wesentliche Teil der ATP-Synthese erfolgt durch die Endoxidation der Nahrungssubstrate in den Mitochondrien (➤ Abb. 14.5). Im Vergleich der Makronährstoffe (Kohlenhydrate, Fett, Eiweiß, Alkohol, ➤ Kap. 14.5) werden Kohlenhydrate, Eiweiß und Alkohol postprandial (= nach Nahrungsaufnahme) bevorzugt oxidiert. Demgegenüber werden Nahrungsfette überwiegend gespeichert. Die beim Abbau der Substrate über Glykolyse, β-Oxidation, Citratzyklus und Alkoholdehydrogenase entstandenen Reduktionsäquivalente (NADH und $FADH_2$) sind wiederum Substrate der Atmungskette. Hier werden Elektronen in einer kaskadenartigen Reaktion mit molekularem Sauerstoff zu H_2O vereinigt. Die bei dieser Reaktion frei werdende Energie wird genutzt, um Protonen aus dem Matrixraum über die innere Mitochondrienmembran in den Zwischenmembranraum zu

pumpen. Der dadurch über die innere Mitochondrienmembran entstandene elektrochemische Protonengradient treibt den Wiedereintritt der Protonen durch protonenspezifische Kanäle der ATP-Synthase. Die ATP-Synthase nutzt die beim Wiedereintritt der Protonen in den Matrixraum frei werdende Energie für die Synthese von ATP aus ADP und P_i. Beim Durchtritt der Protonen durch die ATP-Synthase entstehen 90% der gesamten zellulären Energie. Pro 10 übertragene Protonen werden dabei 3 ATP synthetisiert. Jede Sekunde werden etwa 9×10^{20} Moleküle ATP gebildet. In Ruhe entspricht dies einem ATP-Umsatz von etwa 65 kg/d. Das Verhältnis von ATP-Bildung zu Sauerstoffverbrauch wird als P/O-Quotient ausgedrückt. Bei Substraten, die durch NAD^+ oxidiert werden, beträgt der P/O-Quotient 3, bei durch FAD^+ oxidierten Substraten 2.

Wärmebildung In einem perfekt „gekoppelten" System gelangen die Protonen nur durch die ATP-Synthase zurück in den Matrixraum des Mitochondriums. Die Protonen können aber auch ohne Kopplung an die ATP-Synthese über die innere Mitochondrienmembran zurücktransportiert werden, d. h., es wird Wärme statt ATP gebildet. Für diesen „proton leak" in der inneren Mitochondrienmembran sind Entkoppelungsproteine („uncoupling proteins", UCPs) zuständig. Diese ermöglichen einen Rückstrom der Protonen in die mitochondriale Matrix unter Umgehung der ATP-Synthase. Der Protonengradient über die innere Mitochondrienmembran wird so vermindert und die Atmung von der oxidativen Phosphorylierung entkoppelt (➔ Abb. 14.5).

168 Text: Isoformen und Funktionen der UCPs

14.2.2 Komponenten des Energieverbrauchs

Die Komponenten des täglichen Energieverbrauchs sind:

- der Ruheenergieverbrauch („resting energy expenditure", **REE**),
- die nahrungsinduzierte Thermogenese („diet-induced thermogenesis", **DIT**),
- der Energieverbrauch bei körperlicher Aktivität („physical activity energy expenditure", **PAEE,** aktivitätsabhängiger Energieverbrauch), der weiter unterteilt wird in:
  - Energieverbrauch für strukturierte bzw. geplante Aktivitäten („excercise activity thermogenesis", **EAT**) und
  - Energieverbrauch für spontane Aktivitäten („non-exercise activity thermogenesis", **NEAT**).

Die verschiedenen Anteile des täglichen Energieverbrauchs sind quantitativ unterschiedlich bedeutsam und werden unabhängig voneinander reguliert (➔ Abb. 14.6). REE, DIT und PAEE ergeben in ihrer Summe den 24-Stunden-Energieverbrauch („total energy expenditure", **TEE**).

Der **Grundumsatz** bezeichnet den Energieverbrauch unter thermoneutralen Bedingungen, nach 12-stündiger Nahrungskarenz und bei vollkommener mentaler Ruhe. Da dieser Idealzustand in der Praxis kaum zu verwirklichen ist, hat sich der Ruheenergieumsatz (REE) als Parameter des Energiestoffwechsels etabliert. Die Messbedingungen des REE sind: Nahrungskarenz mindestens 1 von 8 h, Kontrolle der in den Tagen vor der Untersuchung verfolgten Diät (isokalorisch) und der körperlichen Aktivität, näherungsweise mentale Ruhe sowie keine strikte Thermoneutralität. Der REE ist daher etwa 5% höher als der Grundumsatz.

Ruheenergieverbrauch (REE) Der Ruheenergieverbrauch erklärt 50–75% des täglichen Energieverbrauchs. Die wichtigsten Bestimmungsfaktoren des Ruheenergieverbrauchs sind die FFM (bzw. die metabolisch aktive Körperzellmasse), das Alter, das Geschlecht und die Schilddrüsenhormone. Die FFM hat eine sehr enge Beziehung zum Energieverbrauch (➔ Kap. 14.3, ➔ Abb. 14.7). Männer haben aufgrund eines höheren Anteils an FFM einen um 10% höheren Ruheenergieverbrauch als Frauen. Im Alter sinkt der Ruheenergieverbrauch aufgrund der Veränderung der Körperzusammensetzung, d. h. durch den Verlust

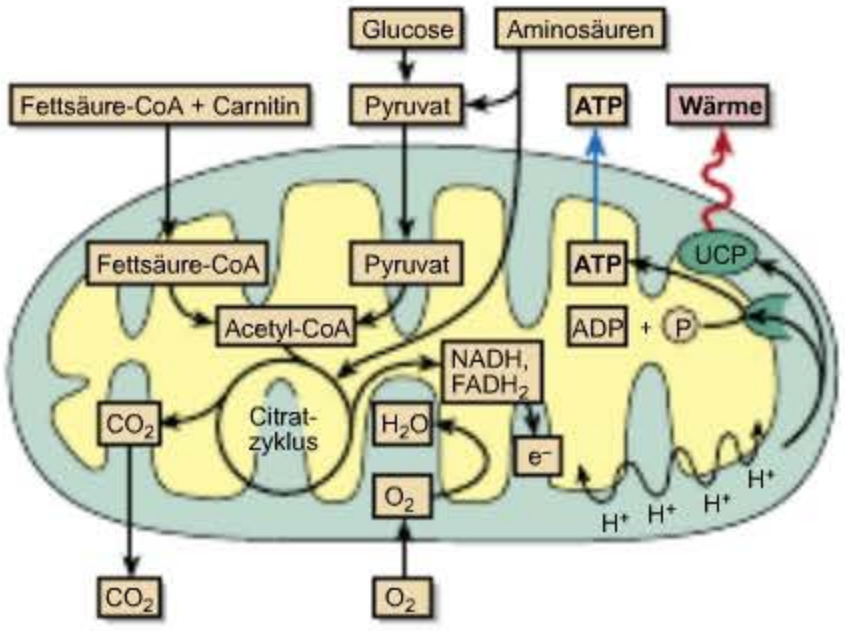


Abb. 14.5 Endabbau der Makronährstoffe im Mitochondrium. Über die innere Mitochondrienmembran wird ein Protonengradient aufgebaut. Der Wiedereintritt der Protonen durch die ATP-Synthase ermöglicht die ATP-Synthese. Durch Entkoppelungsproteine („uncoupling proteins", UCP) werden Protonentransport und ATP-Synthese entkoppelt. Die Energie wird als Wärme freigesetzt.

bis zu 10%	**nahrungsinduzierte Thermogenese**	abhängig von der Art und Menge der Makronährstoffe
15 – 40%	**aktivitätsabhängiger Energieverbrauch** • „exercise activity thermogenesis" (EAT) • „non-exercise activity thermogenesis" (NEAT)	variiert je nach beruflicher Belastung und Freizeitaktivität
50 – 75%	**Ruheenergieverbrauch** Aufrechterhaltung der Homöostase, z. B. • Membranpotenzial • Wachstum • Substratstoffwechel • mechanische Arbeit von Lunge und Herz • Thermoregulation	obligatorisch für Zell- und Organfunktion

Abb. 14.6 Komponenten und Determinanten des 24-Stunden-Energieverbrauchs.

der Muskelmasse bei gleichzeitigem Anstieg der metabolisch inaktiven Fettmasse, um etwa 10% ab. Der spezifische Energieverbrauch (d. h. REE pro kg FFM) variiert jedoch nach Höhe der FFM: Er ist bei niedriger FFM höher als bei hoher FFM. Dieses wird durch die Zusammensetzung der FFM erklärt. Bei hoher FFM überwiegt die metabolisch eher niedrig aktive Muskelmasse, während bei niedriger FFM die Massen stoffwechselaktiver Organe (wie Herz, Leber, Niere, Gehirn) überwiegen.

169 Text: Metabolische Grundlagen des Ruheenergieverbrauchs

Nahrungsinduzierte Thermogenese (DIT) Die nahrungsinduzierte Thermogenese (spezifisch dynamische oder thermogene Wirkung der Makronährstoffe) ist abhängig von der Nahrungsmenge und -zusammensetzung. Bei einer gemischten Kost beträgt sie zwischen 8 und 15% des täglichen Energieverbrauchs. Eiweiße haben im Vergleich zu Kohlenhydraten und Fetten die höchste thermogene Wirkung. Der Anstieg des Energieverbrauchs (in Prozent des Energiegehalts der verstoffwechselten Makronährstoffe) beträgt 20% für Eiweiß, 8–12% für Kohlenhydrate und 3% für Fette. Die postprandiale Thermogenese wird sowohl durch den Stoffwechsel der Substrate (obligatorischer Anteil) als auch durch eine gleichzeitige Aktivierung des sympathischen Nervensystems (fakultativer Anteil) erklärt. Während Koffein und Nikotin die fakultative Thermogenese steigern, kann diese medikamentös durch eine β-Blockade gehemmt werden.

Aktivitätsabhängiger Energieverbrauch (PAEE) Der aktivitätsabhängige Energieverbrauch wird von Ausmaß und Dauer der körperlichen Belastung bestimmt. Er lässt sich unterteilen in spontane Alltagsaktivitäten (z. B. Gestikulieren), formale Bewegung (z. B. Gehen) oder sportliche (leistungsbezogene) Aktivitäten (= EAT). Spontane Aktivitäten können bei temperamentvollen Menschen in ihrer Summe bis zu etwa 2,9 MJ/d (700 kcal/d) betragen und so einen erheblichen Beitrag zum 24-Stunden-Energieverbrauch leisten (= NEAT). Die aktivitätsabhängige Thermogenese wird durch adrenerge Stimuli erhöht. Sie kann bei schwerer körperlicher Arbeit bis zu 40% des täglichen Energieverbrauchs ausmachen. Angesichts unserer überwiegend sitzenden Lebensweise ist der aktivitätsabhängige Energieverbrauch jedoch heute bei den meisten Menschen eher niedrig.

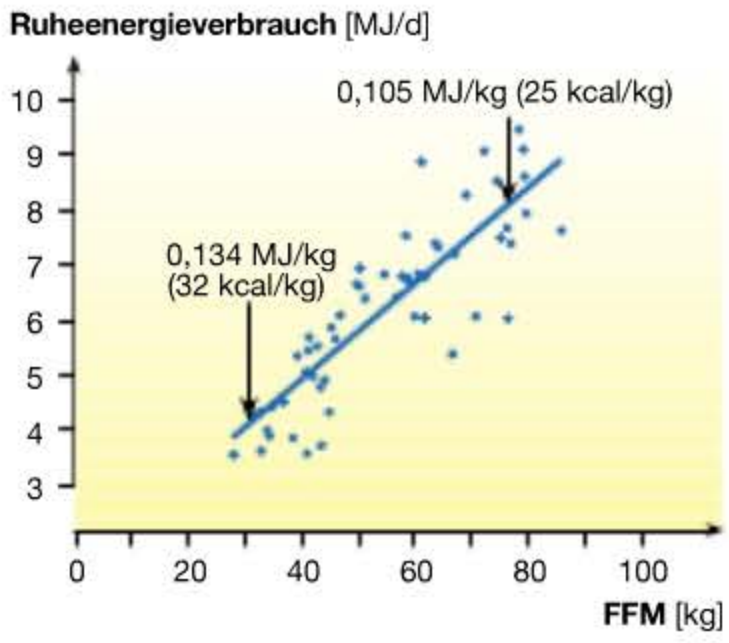


Abb. 14.7 Beziehung zwischen dem Ruheenergieverbrauch und der fettfreien Masse (FFM) bei Erwachsenen. Die Pfeile geben Werte für den spezifischen Ruheenergieverbrauch (Energieverbrauch pro Kilogramm FFM) bei 30 und 80 kg FFM an [14.2, 14.3].

PAL-Wert Das Ausmaß körperlicher Aktivität wird durch den „physical activity level" (PAL-Wert) charakterisiert. Der PAL-Wert ist der Quotient aus dem 24-Stunden-Energieverbrauch und dem Ruheenergieverbrauch (➤ Tab. 14.4). Bei einer überwiegend „sitzenden" Lebensweise beträgt der PAL-Wert zwischen 1,3 und 1,5.

MERKE

Um gesund zu bleiben, wird ein PAL-Wert von 1,75 empfohlen. Dies entspricht bei einer sonst sitzenden Lebensweise einem täglichen Spaziergang von 60–80 Minuten Dauer (oder etwa 10 000 Schritten/Tag).

Altersabhängigkeit des Energieverbrauchs ➤ Tab. 14.5 zeigt die Unterschiede im Energieverbrauch junger und alter Menschen. Die Altersunterschiede betreffen alle Komponenten des Energieverbrauchs und werden wesentlich durch Unterschiede in REE und PAEE erklärt. Dabei ist die Einschränkung intensiver körperlicher Arbeit im Alter offensichtlich.

14.2.3 Bestimmung des Energieverbrauchs

Schätzung des Energieverbrauchs

Der Ruheenergieverbrauch eines Menschen kann anhand von Vorhersageformeln unter Berücksichtigung von Alter, Geschlecht, Größe und Gewicht bzw. FFM geschätzt werden (➤ Tab. 14.6).

Ausgehend vom Ruheenergieverbrauch kann anhand eines angenommenen PAL-Werts (z. B. 1,35 für geringe Aktivität, 1,75 für mittlere Aktivität und 2,00 bei einem leistungsbezogenen körperlichen Training; ➤ Tab. 14.4) der 24-Stunden-Energieverbrauch geschätzt werden. Liegt ein detailliertes Aktivitätsprotokoll vor, wird der 24-Stunden-Energieverbrauch genauer aus dem für die einzelnen Aktivitäten notwendigen Energieverbrauch berechnet.

Tab. 14.4 Charakterisierung der körperlichen Aktivität anhand des PAL-Werts. Der PAL-Wert („physical activity level") entspricht dem Quotienten aus 24-Stunden-Energieverbrauch und Ruheenergieverbrauch.

Tätigkeit	PAL-Wert
bettlägerig/Rollstuhl	1,2
sitzende Tätigkeit/keine Freizeitaktivitäten	1,3–1,5
sitzende berufliche Tätigkeit/keine anstrengenden Freizeitaktivitäten	1,6–1,7
stehende Arbeit	1,8–1,9
Sport (30–60 Minuten, 5-mal wöchentlich)	+0,3
harte körperliche Arbeit	2,0–2,4

Tab. 14.5 Komponenten des täglichen Energieverbrauchs bei jungen (20 Jahre) und alten Erwachsenen (70 Jahre).

Energieverbrauch	Junge Menschen		Alte Menschen		Unterschied
	MJ/d	% TEE	MJ/d	% TEE	%
Ruheenergieverbrauch (REE)	7,35	51	6,2	55	–15
nahrungsinduzierte Thermogenese (DIT)	1,45	10	1,13	10	–12
intensive körperliche Arbeit	0,66	5	0,12	1	–82
leichte körperliche Arbeit	5,02	35	3,81	34	–24
24-Stunden-Energieverbrauch (TEE)	14,48		11,26		–22

Tab. 14.6 Berechnung des Ruheenergieverbrauchs bei der deutschen Bevölkerung [14.9].

Normal- und übergewichtige Personen
0,047 × Gewicht + 1,009 × Geschlecht – 0,01452 × Alter + 3,21
0,05192 × FFM + 0,04036 × FM + 0,869 × Geschlecht – 0,01181 × Alter + 2,992
Untergewichtige Personen (BMI ≤ 18,5 [kg/m²])
0,07122 × Gewicht – 0,02149 × Alter + 0,82 × Geschlecht + 0,731
0,08961 × FFM + 0,05662 × FM + 0,667
Größe (cm); Alter (Jahre); Gewicht (kg); Geschlecht: 0 = weiblich, 1 = männlich; FFM = fettfreie Masse (kg); FM = Fettmasse (kg)

Messung des Energieverbrauchs

Kalorimetrie

MERKE

Die Kalorimetrie misst die Wärme, welche bei der Oxidation von Substraten freigesetzt wird.

Das Leben ist ein Verbrennungsprozess. Während die direkte Kalorimetrie die Wärmeabgabe erfasst, misst die indirekte Kalorimetrie den Sauerstoffverbrauch ($\dot{V}_{O_2}$) und die Kohlendioxidproduktion ($\dot{V}_{CO_2}$), woraus die Wärmeproduktion berechnet werden kann (➤ Tab. 14.7). Im Stoffwechselgleichgewicht (Steady State) sind Wärmeabgabe und Wärmeproduktion identisch. Die Wärmeproduktion pro Liter Sauerstoffverbrauch (kalorisches Äquivalent) hängt vom jeweils oxidierten Substrat ab.

Aus den in ➤ Tab. 14.7 dargestellten stöchiometrischen Beziehungen ergibt sich die Berechnung der **physiologischen Brennwerte** für die einzelnen Substrate wie folgt:

- bei der Oxidation von 1 g Glucose entstehen 15,6 kJ (2,8 MJ/180 g),
- bei der Oxidation von 1 g Triglyceriden entstehen 39,4 kJ (68,0 MJ/1724 g),
- bei der Oxidation von 1 g Eiweiß entstehen 20,1 kJ (45,4 MJ/2257 g).

Das kalorische Äquivalent von 1 l Sauerstoff beträgt:

- bei Glucose 20,8 kJ/l (2,8 MJ/6 × 22,4 l),
- bei Triglyceriden 19,3 kJ/l (68,0 MJ/157 × 22,4 l),
- bei Eiweiß (Endprodukt Harnstoff) 19,4 kJ/l (45,4 MJ/104 × 22,4 l).

Die Wärmeproduktion pro Liter Sauerstoffverbrauch ist also bei allen Makronährstoffen vergleichbar, sodass der Energieverbrauch pro Zeiteinheit (z. B. pro Minute, Stunde oder Tag) vereinfachend allein aus dem Sauerstoffverbrauch berechnet werden kann:

$$\text{Energieverbrauch [kJ/t]} = 20{,}2\ \text{[kJ/l]} \times \dot{V}_{O_2}\ \text{[l/t]}$$

Die Berechnung wird genauer, wenn sowohl die CO_2- als auch die Harnstoffproduktion (anhand der Harnstoffausscheidung im Urin, N) berücksichtigt werden:

$$\text{Energieverbrauch [kJ/t]} = 15{,}818\ \text{[kJ/l]} \times \dot{V}_{O_2}\ \text{[l/t]} + 5{,}176\ \text{[kJ/l]} \times \dot{V}_{CO_2}\ \text{[l/t]}$$

bzw.

$$\text{Energieverbrauch [kJ/t]} = 15{,}9\ \text{[kJ/l]} \times \dot{V}_{O_2}\ \text{[l/t]} + 5{,}2\ \text{[kJ/l]} \times \dot{V}_{CO_2}\ \text{[l/t]} - 4{,}65\ \text{[kJ/l]} \times \text{N [g/t]}$$

Wird zusätzlich zu Kohlenhydraten, Fetten und Eiweißen auch Alkohol verbrannt, ergibt sich folgende Modifikation der Formel (A ist die Verschwinderate des Alkohols im Blut):

$$\text{Energieverbrauch [kJ/t]} = 15{,}91\ \text{[kJ/l]} \times \dot{V}_{O_2}\ \text{[l/t]} + 5{,}21\ \text{[kJ/l]} \times \dot{V}_{CO_2}\ \text{[l/t]} - 4{,}65\ \text{[kJ/l]} \times \text{N [g/t]} + 1{,}38\ \text{[kJ/l]} \times \text{A [g/t]}$$

Direkte und indirekte Kalorimetrie Sowohl die direkte Kalorimetrie als auch die indirekte Kalorimetrie können in geschlossenen Messkammern (z. B. einer Respirationskammer) auch über längere Zeiträume (z. B. 1–2 Tage) durchgeführt werden. Hierbei sind Untersuchungen des 24-Stunden-Energieverbrauchs, des Ruheenergieverbrauchs, der nahrungsinduzierten Thermogenese und bei definierter Belastung auch des aktivitätsabhängigen Energieverbrauchs möglich. Demgegenüber erlaubt die indirekte Kalorimetrie mit einer Atemhaube kurzfristige Untersuchungen (z. B. über 6 Stunden zum postprandialen Stoffwechsel; ➤ Abb. 14.8).

Klinik Hyper- und Hypometabolismus

Der gemessene und der nach Alter, Größe und Gewicht geschätzte Ruheenergieverbrauch stimmen meist gut überein. Die Abweichungen betragen ±1–10%. Übersteigt der Messwert den Schätzwert um mehr als 15%, besteht ein Hypermetabolis-

Tab. 14.7 Prinzip der indirekten Kalorimetrie. Oxidationsgleichungen der Makronährstoffe am Beispiel von Glucose, Triglyceriden und Protein [14.4].

1 mol Glucose							
$C_6H_{12}O_6$	+	6 O_2	→	6 CO_2	+	6 H_2O	Wärmeproduktion
180 g		6 × 22,4 l		6 × 22,4 l		6 × 18 g	2,8 MJ
1 mol Triglycerid (bestehend aus je 1 mol Palmitinsäure, Stearinsäure und Ölsäure)							
2 $C_{55}H_{106}O_6$	+	157 O_2	→	110 CO_2	+	16 H_2O	Wärmeproduktion
2 × 862 g		157 × 22,4 l		110 × 22,4 l		106 × 18 g	68,0 MJ
1 mol eines „Standardproteins"							
$C_{100}H_{159}N_{32}O_{32}S_{0,7}$	+	104 O_2	→	86,6 CO_2		50,6 H_2O + andere Endprodukte[1]	Wärmeproduktion
2257 g		104 × 22,4 l		86,6 × 22,4 l		50,6 × 18 g	45,4 MJ

[1]andere Endprodukte sind Harnstoff (11,7 mol), Ammoniak (1,3 mol), Creatinin (0,43 mol) und Schwefelsäure (0,7 mol)

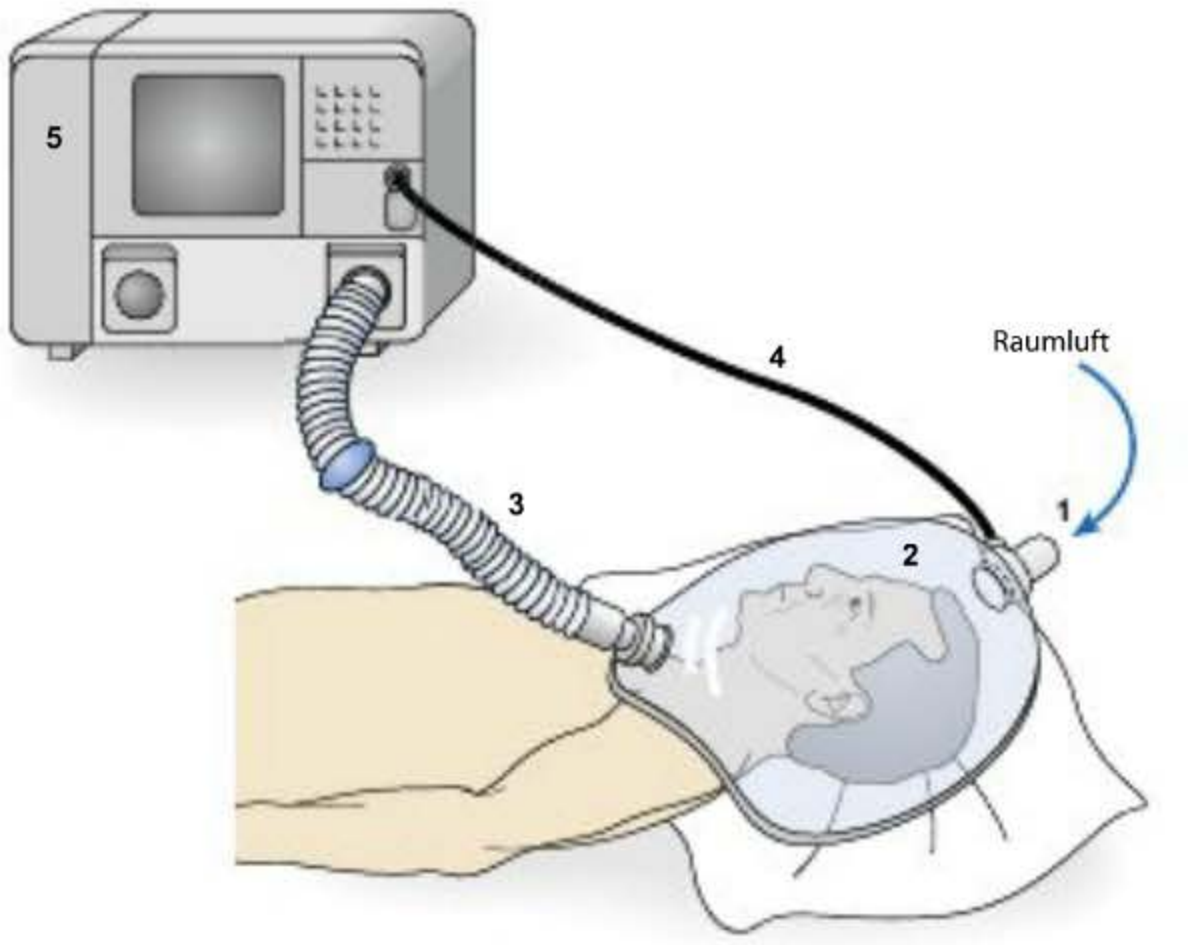


Abb. 14.8 Indirekte Kalorimetrie. Ein offenes Haubensystem ermöglicht eine kontinuierliche Messung des Sauerstoffverbrauchs und der Kohlendioxidproduktion. Die Raumluft wird durch die Atemhaube mit einem Fluss (Flow) von 40 l/min gepumpt. In der Ein- und Ausatemluft wird gleichzeitig die Sättigung der Gase gemessen. 1 = Einlass von Raumluft, 2 = Atemhaube, 3 = Verbindungsschlauch, 4 = inspiratorischer Probenschlauch, 5 = Gasanalysator und Flowgenerator.

mus (z. B. bei Hyperthyreose oder Patienten mit ausgedehnten Verbrennungen). Bei nicht behandelter Schilddrüsenüberfunktion ist der Ruheenergieverbrauch in Einzelfällen um mehr als 60% des Normalwerts gesteigert. Unterschreitet der Messwert den Schätzwert um mehr als 10%, besteht ein Hypometabolismus (z. B. bei Hypothyreose, Patienten mit Untergewicht und Anorexia nervosa).

Isotopendilution

Während Messungen des täglichen Gesamtenergieverbrauchs durch Kalorimetrie nur innerhalb einer geschlossenen Messkammer durchgeführt werden können, ermöglicht die Isotopendilution mit doppelt markiertem Wasser ($^2H_2{}^{18}O$, „Doubly-Labeled-Water"-Technik) die Messung des 24-Stunden-Energieverbrauchs unter Alltagsbedingungen über einen längeren Zeitraum (meist 1 Woche lang). Nach oraler Aufnahme von $^2H_2{}^{18}O$ verteilen sich die Isotope in den Körperflüssigkeiten und werden im Urin (und auch im Schweiß, Speichel und in anderen Sekreten) sowie über die Atemluft ausgeschieden. Während sowohl ^2H als auch ^{18}O als $^2H_2{}^{18}O$ über den Urin ausgeschieden werden, wird ^{18}O zusätzlich als $C^{18}O_2$ abgeatmet. Aus dem Verhältnis der beiden Isotope im Urin kann so die Kohlendioxidproduktion über die Zeit indirekt berechnet werden. Die Isotopendilution benutzt das Prinzip der indirekten Kalorimetrie. Unter Annahme eines mittleren respiratorischen Quotienten von 0,85 (Verhältnis von CO_2-Produktion zu O_2 Verbrauch, ➤ Kap. 14.4.1) wird aus dem $\dot{V}_{CO_2}$ der $\dot{V}_{O2}$ und daraus wiederum der 24-Stunden-Energieverbrauch errechnet.

Messung des Energieverbrauchs bei körperlicher Aktivität

Körperliche Aktivität kann mithilfe von 24-Stunden-Herzfrequenzmessungen oder Bewegungs- (Schrittzähler, Pedometer) bzw. Beschleunigungsmessgeräten (Akzelerometer) erfasst werden (➤ Abb. 14.9). Für die Bestimmung des aktivitätsabhängigen Energieverbrauchs ist dazu die vorherige Eichung von Herzfrequenz oder Bewegungseinheiten gegen den Sauerstoffverbrauch unter definierten Belastungen (z. B. auf einem Fahrradergometer oder einem Laufband) notwendig.

Der Energieverbrauch für körperliche Aktivität kann auch indirekt aus der Differenz (➤ Abb. 14.6) oder dem Verhältnis (PAL-Wert, ➤ Tab. 14.5) von 24-Stunden-Energieverbrauch und Ruheenergieverbrauch unter Vernachlässigung der nahrungsinduzierten Thermogenese berechnet werden.

Die Intensität körperlicher Aktivität wird auch als **metabolisches Äquivalent (MET)** ausgedrückt:

1 MET entspricht einem Sauerstoffverbrauch von 3,5 ml/kg × Minute (Energieverbrauch in Ruhe).

- Gehen mit einer Geschwindigkeit von 5 km/h entspricht 3 MET (oder einem Sauerstoffverbrauch von 630 ml/min bei einer 60 kg schweren Person).
- Fahrradfahren mit einer Geschwindigkeit von 6 km/h entspricht 6 MET.

Der MET-Wert berücksichtigt nicht die individuelle Fitness. Daher haben alte und junge Menschen bei einer gegebenen Aktivität identische MET-Werte, obwohl die Belastung für die Betroffenen unterschiedlich ist

Klinik 24-Stunden-Energieverbrauch bei Patienten

Messungen des 24-Stunden-Energieverbrauchs zeigen für kranke Menschen (z. B. Patienten mit chronisch entzündlichen Erkrankungen wie z. B. Rheuma) trotz eines erhöhten Ruheenergieverbrauchs meist normale oder sogar erniedrigte Werte. Diese werden hauptsächlich durch die niedrige körperliche Aktivität (z. B. bei bettlägerigen Patienten) erklärt.

14.2.4 Energieverbrauch und Körperzusammensetzung

Die FFM ist der entscheidende Bestimmungsfaktor des Ruheenergieverbrauchs, sie erklärt 60–85% seiner Varianz. Die Beziehung zwischen dem „spezifischen Energieverbrauch" (Energieverbrauch bezogen auf kg FFM, ➤ Abb. 14.7) und der FFM ist dagegen invers.

MERKE

Schwerere Menschen haben also einen niedrigeren „spezifischen Energieverbrauch" als leichtere Menschen.

Eine Erklärung für dieses Phänomen ist die unterschiedliche Zusammensetzung der FFM je nach ihrer Höhe, d. h. dem unterschiedlichen Anteil metabolisch verschieden aktiver Organe bzw. Gewebe an der FFM bei hoher bzw. niedriger Gesamt-FFM (➤ Tab. 14.9).

Der Anteil der Muskulatur beträgt etwa 47% der FFM. Das Gewicht der inneren Organe ist demgegenüber gering und macht in seiner Summe nur 6–7% der FFM aus. Während je-

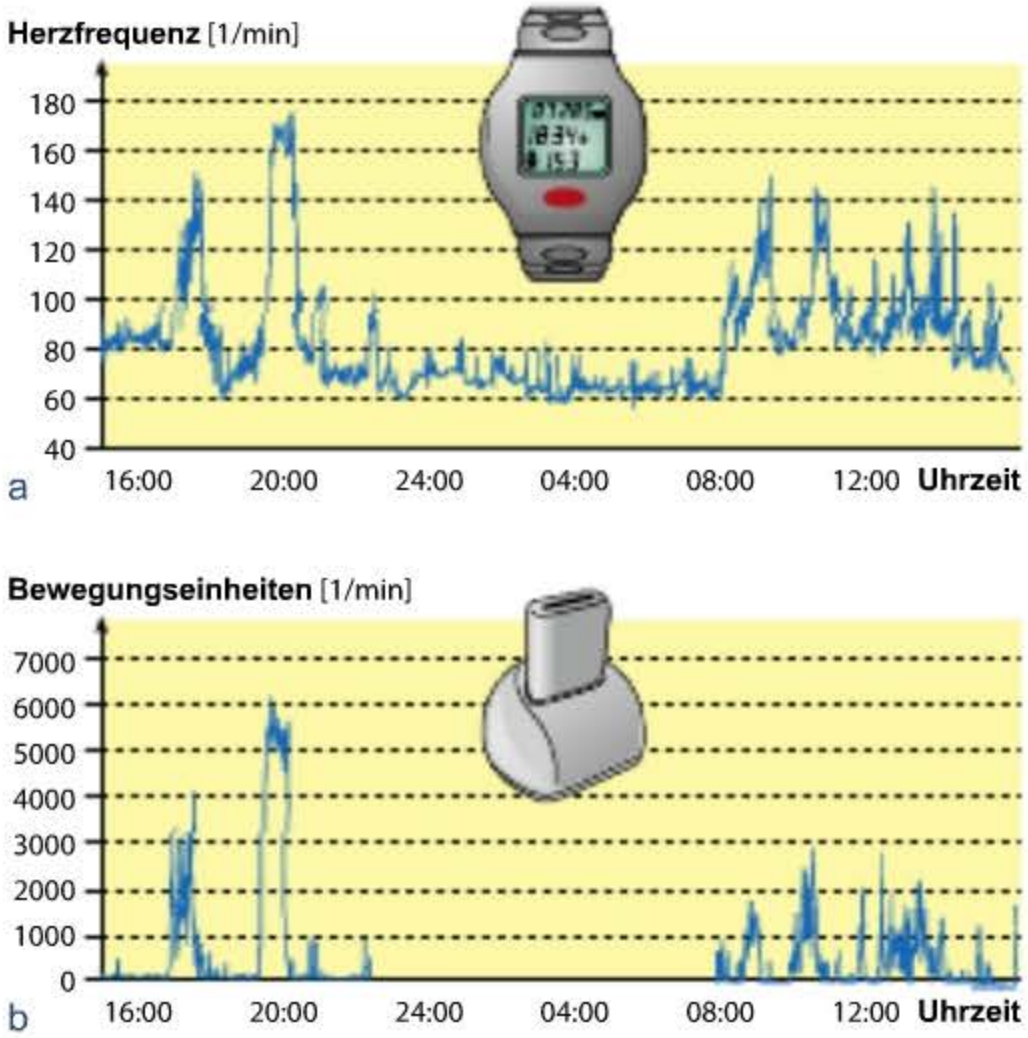


Abb. 14.9 24-Stunden-Herzfrequenzmethode und Akzelerometrie. Kontinuierliche Messung des 24-Stunden-Energieverbrauchs und der Bewegung mithilfe der 24-Stunden-Herzfrequenzmethode und der Akzelerometrie.
a 24-Stunden-Herzfrequenzmessung.
b 24-Stunden-Bewegungsmessung mittels triaxialer Akzelerometrie.

Tab. 14.8 Anteil der Organe am Körpergewicht und am Ruheenergieverbrauch (REE) bei jungen Erwachsenen (22–31 Jahre) [14.3].

	Organspezifische Stoffwechselrate [kJ/kg/d]	Anteil der Organe am Körpergewicht [%]		Anteil der Organe am Ruheenergieverbrauch [%]	
		Frauen	Männer	Frauen	Männer
Körpergewicht [kg]		62,8	77,3	–	–
REE [MJ/d]		–	–	5,74	7,24
Muskel	55	33,0	43,5	19,8	25,5
Gehirn	1008	2,4	2,1	26,3	22,3
Herz	1848	0,5	0,5	9,7	10,2
Leber	840	2,4	2,2	22,0	19,7
Nieren	1848	0,5	0,5	9,7	10,2
Fettgewebe	19	36,7	20,0	7,6	4,1

doch der Energieverbrauch der Muskulatur täglich nur ca. 55 kJ/kg Organgewicht beträgt, liegt der Energieverbrauch der Organe wesentlich höher (➤ Tab. 14.8). Aufgrund ihrer hohen metabolischen Aktivität benötigen die inneren Organe trotz ihrer geringen Masse 60–70% des Ruheneergieverbrauchs. Die spezifische Aktivität der FFM ist bei einem höheren Gewichtsanteil der inneren Organe und einem relativ geringen Gewichtsanteil der Muskulatur (z. B. bei Untergewicht) erhöht. Demgegenüber ist der Energieverbrauch pro Kilogramm FFM bei höherer Muskelmasse und relativ geringerem Anteil der Organmasse (z. B. Menschen nach Krafttraining) niedriger. Die Zusammensetzung der FFM erklärt daher individuelle Unterschiede im Energieverbrauch. ➤ Tab. 14.8 zeigt die Organmassen sowie die Anteile einzelner Organe am Ruheenergieverbrauch bei Frauen und Männern. Hierbei zeigen sich deutliche Unterschiede – sowohl in der Zusammensetzung der FFM als auch im Ruheenergieverbrauch.

14.3 Regulation der Energiebilanz

Zur Orientierung

Die Energiebilanz ist das Ergebnis von Energiezufuhr und Energieverbrauch. Abweichungen der Energiebilanz führen zu einer Zu- oder Abnahme des Körpergewichts. Sowohl die Energieaufnahme als auch der Energieverbrauch unterliegen zahlreichen endokrinen und neuronalen Regulationsmechanismen. Diese bestimmen in ihrer Summe die Energiebilanz.

14.3.1 Regulation der Energieaufnahme

Komponenten der Regulation Die Nahrungsaufnahme wird durch verschiedene periphere Signale und Rückkoppelungssysteme reguliert (➤ Abb. 14.10). So erhält das zentrale Nervensystem (ZNS) z. B. Informationen über die Magendehnung, die Resorption und den Stoffwechsel von Nährstoffen sowie über die Größe der Energiespeicher (Glykogen, Fett). Das Auffüllen der Fettspeicher nach fettreicher Ernährung hemmt im Tierexperiment den Appetit und die Energieaufnahme („lipostatische" Theorie). Demgegenüber führt eine Entleerung der Fettspeicher bei Hunger zu einer Appetitsteigerung. Dieser biologische Regelkreis kann bei Nahrungskarenz auch beim Menschen beobachtet werden. Die hohe Prävalenz von Übergewicht und Adipositas spricht jedoch gegen die Effizienz der Appetitregulation bei Überernährung. Möglicherweise ist diese „Entkoppelung" durch unseren sitzenden Lebensstil (= geringe körperliche Aktivität) erklärt.

Signalmoleküle und Hormone Die neuroendokrinen Regelkreise des Appetits und des Stoffwechsels werden durch zahlreiche Signalmoleküle und Hormone vermittelt (➤ Abb. 14.10). Das gegenwärtige Verständnis dieser Regelkreise beruht allerdings überwiegend auf tierexperimentellen Untersuchungen. Die Signalmoleküle wirken kurz- und auch langfristig im Sinne des Erhalts oder der Wiederherstellung einer ausgeglichenen Energie- bzw. Makronährstoffbilanz. Neuropeptide und Hormone vermitteln afferente und efferente Signale, die kurzfristig nach einer Mahlzeit durch Magendehnung (z. B. Ghrelin) oder nährstoffspezifische Freisetzung von gastrointestinalen Peptiden (Cholecystokinin nach Fettaufnahme) oder auch langfristig wirksam sind (z. B. Sekretion von Leptin in der Fettzelle in Abhängigkeit von deren Fettgehalt). Die afferenten Signale werden im ZNS gesammelt und integriert. Zentren der Appetitregulation sind hypothalamische Kernareale wie Nucleus arcuatus und Nucleus paraventricularis, die afferente Signale über spezifische Rezeptoren (z. B. für Leptin) erkennen. Bei der Signalübermittlung werden anorexigene (appetitsenkende) und orexigene (appetitsteigernde) Wege benutzt.

Zentrale Steuermechanismen der Energiebilanz Zentrale **Efferenzen** kontrollieren Nahrungsaufnahme und Energiebilanz. Als anabole Signale steigern sie die Energieaufnahme und hemmen den Energieverbrauch. Ergebnis ist eine Zunahme von Energiespeichern und Körpergewicht. Demgegenüber hemmen katabole Signale den Appetit und steigern den Energieverbrauch bzw. die Mobilisierung von Energiespeichern mit dem Ergebnis einer Gewichtsabnahme. Eine hohe Aktivität des sympathischen Nervensystems (SNS) wirkt katabol, während eine hohe Aktivität des parasympathischen Systems anabol wirkt. Neuropeptid

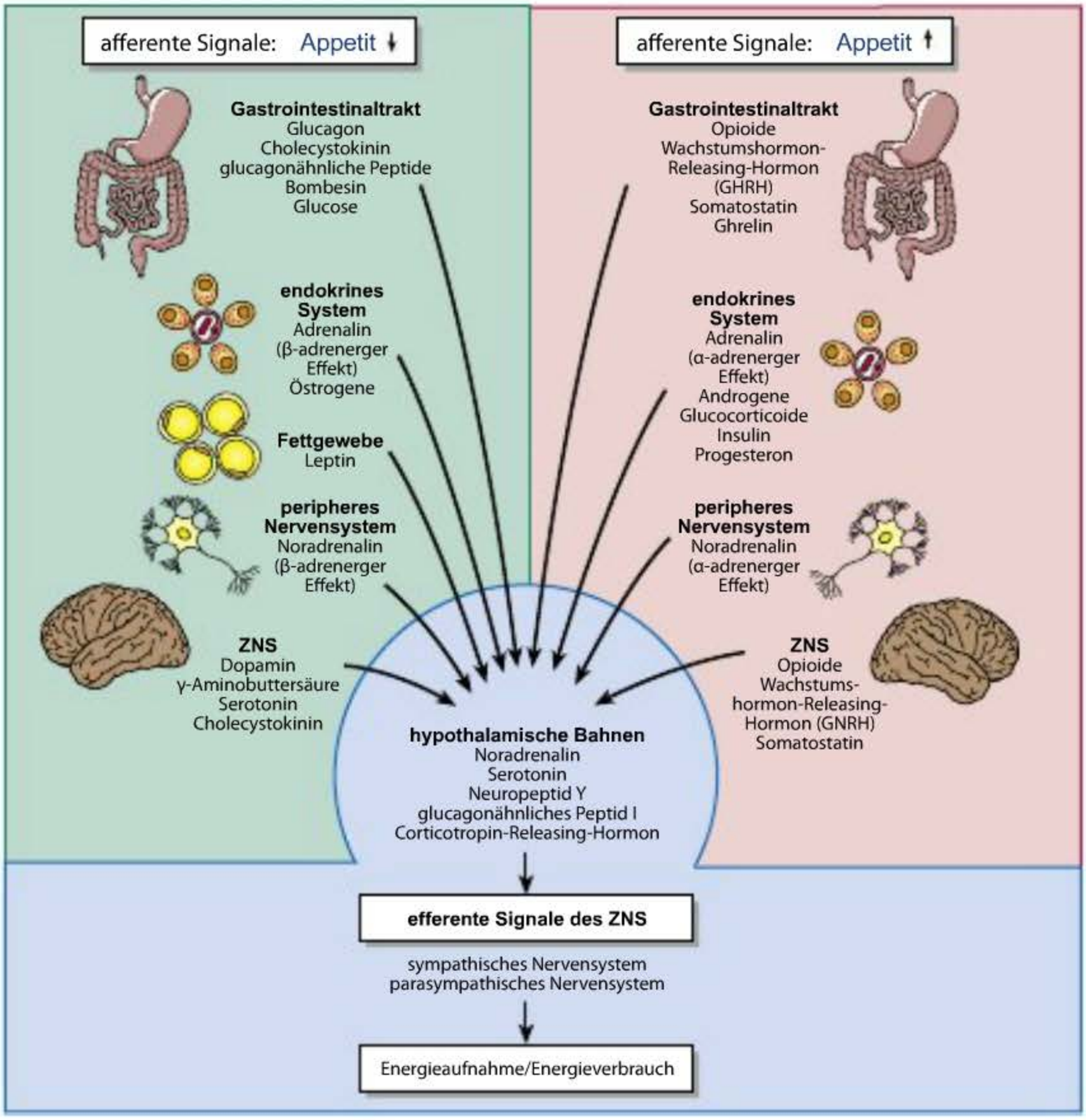


Abb. 14.10 Regulation der Energieaufnahme und des Energieverbrauchs. Die Regulation verläuft über afferente Signale, welche „zentral" integriert und dann in efferente Signale „umgesetzt" werden [14.5].

Y (NPY) ist ein zentrales Signal des orexigenen Effektorsystems. Es wird im Gehirn, aber auch in peripheren Neuronen gebildet; seine Bildung wird durch Ghrelin stimuliert und durch Leptin (➤ Kap. 18.2.10) gehemmt. Hypothalamische NPY-Neurone sind in die Regulation des Appetits involviert: Im Gehirn entsteht NPY im Nucleus arcuatus und stimuliert im Nucleus paraventricularis die Nahrungsaufnahme. Eine Injektion von NPY in die Kernareale des Hypothalamus von Versuchstieren stimuliert den Appetit und bewirkt eine ungehemmte Nahrungsaufnahme (Hyperphagie). Gleichzeitig ist die Speicherung von Fett (durch Aktivierung der Lipoproteinlipase des Fettgewebes) gesteigert. Ergebnis ist eine positive Fettbilanz und somit eine Gewichtszunahme. NPY drosselt außerdem die SNS-Aktivität und somit indirekt auch die Thermogenese. Weitere appetitregulierende Peptide sind Orexine. Diese werden z. B. nach insulininduzierter Hypoglykämie und im Hunger gebildet. Leptin reduziert die Orexinspiegel im Hypothalamus.

Wichtige **afferente Signale** der Energiebilanz sind die Hormone Insulin, Ghrelin und Leptin. Im Hungerzustand sind die Sekretion und Serumkonzentrationen von Insulin und Leptin vermindert, das NPY-System wird aktiviert und der Appetit gesteigert. Umgekehrt sind die Spiegel von Insulin und Leptin bei energiereicher Ernährung erhöht, die Ghrelinspiegel niedrig und das NPY-System und der Appetit gehemmt.

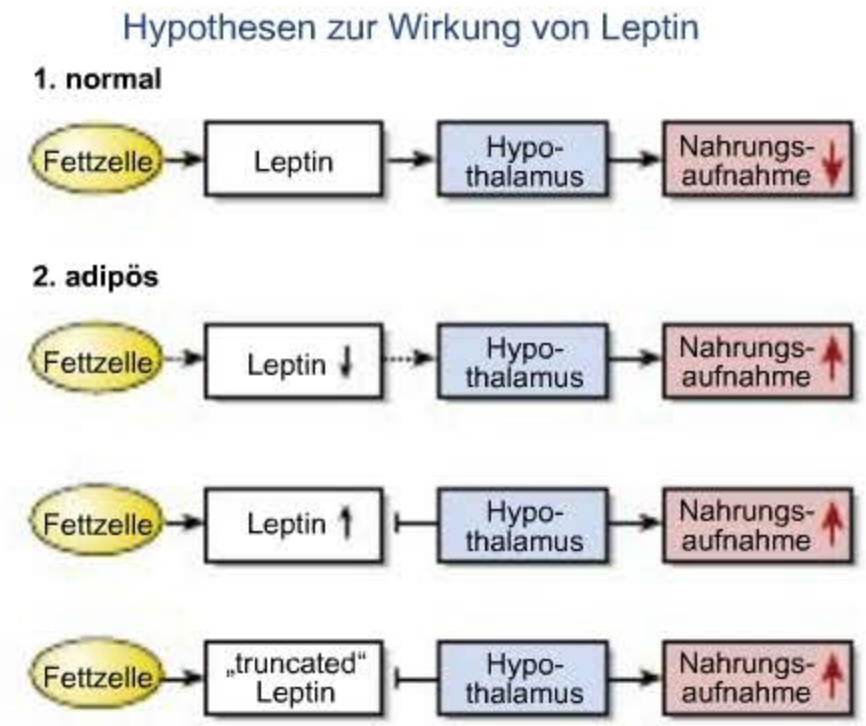




Abb. 14.11 Leptinregelkreis und Adipositas.
a Normaler Wirkmechanismus und 3 Möglichkeiten eines gestörten Leptinregelkreises, die zu einem adipösen Phänotyp führen (von oben nach unten kongenitaler Leptinmangel durch verminderte Leptinproduktion, Leptinrezeptordefekt, Produktion eines fehlerhaften, verkürzten Leptins). **b** Ausgesprochen adipöser, 4 Jahre alter Patient mit kongenitalem Leptinmangel vor (links) und nach einer 24-monatigen Leptintherapie (rechts) [14.6].

Klinik **Genetisch bedingte Adipositas**
Bei sehr seltenen Formen von genetisch bedingter Adipositas des Menschen ist die Leptinkonzentration im Serum nicht messbar. Das betroffene Kind ist hyperphag und ausgesprochen „dick", es wächst aber normal (➤ Abb. 14.11). Die therapeutische Substitution von Leptin normalisiert das Körpergewicht. Andere Formen von genetisch bedingter Adipositas und Diabetes mellitus sind durch stark erhöhte Leptinspiegel im Serum und Liquor cerebrospinalis charakterisiert. Da bei dieser Form der Leptinrezeptor bzw. die Signaltransduktion gestört ist, wird das NPY-System nicht inaktiviert – Hyperphagie und Adipositas sind die Folge. Trotz dieser beeindruckenden Befunde ist die Bedeutung der afferenten und efferenten Systeme der Appetitregulation beim Menschen nicht abschließend geklärt.

14.3.2 Regulation des Energieverbrauchs

Veränderungen des Körpergewichts und der Körperzusammensetzung haben Einfluss auf den Energieverbrauch und somit auch auf die Energiebilanz. Eine dynamische Gleichung der Energiebilanz berücksichtigt die Energieaufnahme und die zeitabhängigen Veränderungen der Körperzusammensetzung.

MERKE
Veränderungen der FFM bzw. der Körperzellmasse bewirken eine Anpassung des Energieverbrauchs an Über- und Unterernährung. Diese begrenzen die Gewichtszunahme, ein neuer Gleichgewichtszustand wird erreicht.

Überernährung

Übersteigt die Energiezufuhr den Energieverbrauch z. B. um 0,125 MJ/d (30 kcal/d), wird das Körpergewicht im Laufe der Zeit um etwa 4 kg ansteigen. Bei einem Normalgewichtigen werden 75% der Gewichtszunahme durch Fett (3 kg) und 25% durch FFM (1 kg) erklärt. Da die Zunahme der FFM auch eine Steigerung des Energieverbrauchs bedeutet, wird die Differenz aus Energieaufnahme und Energieverbrauch während der Gewichtszunahme immer geringer. Dadurch wird am Ende wieder eine Phase der Gewichtsstabilität erreicht. Der Energieverbrauch ist dann durch die Zunahme an metabolisch aktiver Körpermasse um 0,125 MJ/d (30 kcal/d) angestiegen und entspricht schließlich wieder der Höhe der Energiezufuhr (ausgeglichene Energiebilanz). Die Untersuchung dieser langfristigen Stoffwechseladaptation ist sehr aufwendig und erfordert eine genaue Erfassung der Energie- und Substrataufnahme, des Energieverbrauchs sowie der Körperzusammensetzung. Bei Überernährung werden etwa 66% der überschüssigen Nahrungsenergie gespeichert und 15% verbrannt. 19% der Nahrungsenergie können in solchen Bilanzstudien nicht erfasst werden.

Bei hochkalorischer Ernährung steigt die Plasmakonzentration von Insulin, Leptin und Trijodthyronin (T_3), während

gleichzeitig die Sekretion von Glucagon vermindert ist. Dieses hormonelle Muster entspricht der Zunahme von Substratverbrauch (T_3 ↑, Insulin ↑) und -speicherung (Insulin ↑, Leptin ↑) bei gleichzeitiger Hemmung kataboler Stoffwechselprozesse wie Lipolyse und Glykogenabbau (Insulin ↑ und Glucagon ↓). Bei „gefüllten" Energiespeichern (Leptin ↑) sollte gleichzeitig der Appetit abnehmen.

Hunger

Übersteigt der Energieverbrauch die Energiezufuhr, so ist die Energiebilanz negativ. Ein Gewichtsverlust ist die Folge. Die Gewichtsabnahme betrifft Fettmasse, Körperzellmasse, Körperwasser und Mineralien in unterschiedlichem Ausmaß. Wird ein normalgewichtiger Mensch über einen längeren Zeitraum mit nur 50% seines Energiebedarfs ernährt, wird die Fettmasse von 15–25% auf bis zu 5% des Körpergewichts abgebaut. Die FFM nimmt sogar bis zu 25–30% des Ausgangswerts ab. Dieser Verlust der FFM betrifft anteilig überwiegend die Muskelmasse, während die inneren Organe zunächst nur wenig an Gewicht einbüßen. Bei längerfristiger Unterernährung verlieren allerdings auch die inneren Organe an Masse. Bei adipösen Menschen bestehen etwa zwei Drittel des diätetisch herbeigeführten Gewichtsverlusts aus Fettmasse. Bei normalgewichtigen Menschen ist der Anteil der FFM am Gewichtsverlust höher und kann bei unfreiwilliger Gewichtsreduktion (z. B. im Rahmen konsumierender Erkrankungen wie einem Magenkarzinom) bis zu 50% betragen. Bei längerfristigem Hunger und weitgehender Entleerung der Energiespeicher im Fettgewebe werden zunehmend körpereigene Eiweiße zur Deckung des Energiebedarfs mobilisiert. Das Verhältnis von FFM und Fettmasse am Gewichtsverlust wird als Partitionierung bezeichnet. Diese ist interindividuell sehr variabel, intraindividuell ist sie aber auch über längere Hungerperioden konstant. Die Partitionierung stellt sicher, dass die körpereigenen Reserven nicht einseitig, sondern in einem festen Verhältnis „entleert" werden. Determinanten der Partitionierung sind die Ausgangsfettmasse, die essenziell zum Überleben notwendigen Eiweißreserven, körperliche Aktivität und genetische Faktoren.

Ein Verlust der Körperzellmasse um mehr als 30–40% ist als kritisch anzusehen. Der niedrigste mit dem Überleben vereinbare BMI wird in der Literatur mit 13,5 kg/m² angegeben. Dieser Wert entspricht einer verbliebenen Fettmasse von 2–3 kg oder 4–6% des Körpergewichts. Die Knochendichte bleibt im Hungerzustand zunächst konstant, kann aber bereits nach 6 Wochen vermindert sein. Dies gilt auch für die diätetische Gewichtsreduktion bei Übergewichtigen, was die Anwendung von Diäten auf maximal 6 Wochen begrenzt.

Ruheenergieverbrauch bei Gewichtsabnahme

Ein Verlust an fettfreier oder metabolisch aktiver Körpermasse bedeutet gleichzeitig eine Abnahme des Sauerstoffverbrauchs. Die bei Gewichtsabnahme beobachtete Senkung des Ruheenergieverbrauchs (REE) übersteigt jedoch den aus dem Verlust an FFM berechneten Abfall des Sauerstoffverbrauchs. Neben einer passiven (d. h. durch die Gewichtsabnahme bedingten Verminderung des REE) wird somit auch eine „aktive" Drosselung des Energieverbrauchs erkennbar. Im Hinblick auf die Energiebilanz bedeutet die Drosselung des Ruheenergieverbrauchs bei Hunger einen Gewinn an „metabolischer Effizienz", d. h., die körpereigenen Energie- und Eiweißspeicher bleiben länger und zumindest anteilig erhalten.

Bei negativer Energiebilanz sinkt der Plasmaspiegel von Leptin, Insulin und Trijodthyronin (T_3). Gleichzeitig steigt die Plasmakonzentration von Glucagon und Wachstumshormon vorübergehend an. Die Aktivität des sympathischen Nervensystems sinkt. Diese Anpassungsvorgänge dienen dazu, den Energieverbrauch zu drosseln (T_3 ↓, SNS ↓), den Substratstoffwechsel umzustellen (Insulin ↓, Glucagon ↑, SNS ↓) und den Appetit bzw. die Nahrungsaufnahme zu stimulieren (Leptin ↓, Insulin ↓). Zusammenfassend ist dies ein Versuch des Körpers, wieder eine ausgeglichene Energiebilanz zu erreichen.

Leptin

Die Konzentration von Leptin im Plasma korreliert über einen weiten Gewichtsbereich eng mit der Körperfettmasse und so auch mit dem BMI. Das Verhältnis von Leptin zum BMI (d. h. der Leptin/BMI-Quotient) ist dabei über einen weiten Bereich des BMI relativ konstant (➤ Abb. 14.12).

Leptinspiegel bei Untergewicht Bei Untergewicht (z. B. Anorexia nervosa) ist der Plasmaspiegel von Leptin sehr niedrig.

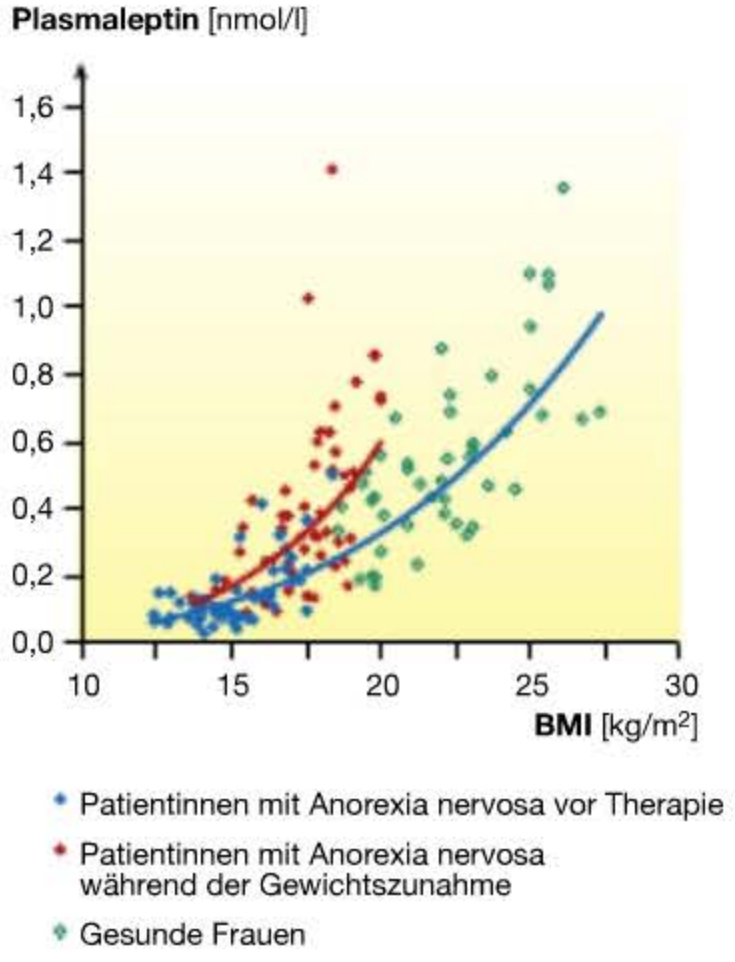


Abb. 14.12 BMI und Plasmaleptinspiegel. Beziehung zwischen BMI und Plasmaleptinspiegel bei gesunden Frauen und Patientinnen mit Anorexia nervosa vor und während einer Gewichtszunahme.

Bereits bei einem Gewichtsverlust von 4–6% sinkt der Plasmaleptinspiegel um ca. 35%. In dieser Phase ist der Leptin/BMI-Quotient erniedrigt. Bei hochkalorischer Ernährung (z. B. während der Behandlung untergewichtiger Patientinnen mit einer Anorexia nervosa) übersteigt der Anstieg der Plasmaleptinkonzentration den Anstieg des Körpergewichts, der Leptin/BMI-Quotient ist erhöht. Diese hormonelle Umstellung könnte jeweils dem Wiedererreichen einer ausgeglichenen Energiebilanz durch eine Hemmung des Appetits dienen. Sie steht aber der endgültigen Normalisierung des Körpergewichts entgegen. Durch den im Verhältnis zum Gewicht inadäquat hohen Plasmaleptinspiegel wird der Appetit gehemmt und eine weitere Gewichtszunahme erschwert.

Leptinspiegel bei Übergewicht Bei Adipositas ist der Leptinspiegel erhöht. Wenn ein Adipöser durch eine Diät einen normalen BMI erreicht, ist sein Leptinspiegel häufig im Vergleich zu einem immer normalgewichtigen Menschen niedrig (d. h., der Leptin/BMI-Quotient ist durch die Gewichtsabnahme erniedrigt). Dies könnte in der Praxis erklären, warum viele adipöse Patienten nach der Reduktion ihres Körpergewichts mehr Appetit verspüren und ihr Versuch scheitert, das reduzierte Körpergewicht zu halten.

Klinik **Ernährungstherapie bei Unter- oder Übergewicht**
Die klinische Bedeutung dieser Befunde ist, dass Patienten mit einer Anorexia nervosa während der Behandlung nicht allein ihr Körpergewicht erhöhen, sondern einen dem Körpergewicht adäquaten Leptinspiegel erreichen sollten. Ebenso ist aus Sicht der hormonellen Adaptation für Patienten mit einer Anorexia nervosa ein hochkalorisches Ernährungskonzept mit dem Ziel einer „schnellen" Gewichtszunahme von ca. 1,5 kg/Woche ungeeignet. Umgekehrt ist bei Adipösen eine drastische Kalorien- und Gewichtsreduktion (z. B. um ca. 1–2 kg pro Woche) wenig Erfolg versprechend, da der Regelkreis zwischen Leptin und dem Körpergewicht auch hier „verstellt" wird. Aus Sicht der physiologischen Faktoren der Gewichtsregulation sollten langsame Gewichtsveränderungen und eine ausreichend lange Therapiedauer im Sinne einer vollständigen Rekonstitution der hormonellen Regelkreise des Körpergewichts angestrebt werden.

14.4 Substratstoffwechsel

Zur Orientierung

Die Verstoffwechselung der Makronährstoffe ist nüchtern und postprandial unterschiedlich. Sie wird über Sauerstoffverbrauch, Kohlendioxidproduktion und Stickstoffausscheidung erfasst und hängt auch von der Dauer der Nahrungskarenz und den jeweiligen Energiespeichern des Körpers ab.
Das Verhältnis von oxidativem (d. h. Verbrennung zur Energiegewinnung) und nichtoxidativem Substratstoffwechsel (Speicherung, Synthesen) ist bei den verschiedenen Makronährstoffen unterschiedlich und bestimmt die Substratbilanz. Die Kenntnis des postprandialen Stoffwechsels von Glucose, Lipiden und Aminosäuren ist die Grundlage für das Verständnis der Pathophysiologie von Erkrankungen wie Diabetes, Dyslipidämien oder Hyperurikämie.

14.4.1 Respiratorischer Quotient

Der Substratstoffwechsel des Körpers kann anhand des respiratorischen Quotienten (RQ, Verhältnis von Kohlendioxidproduktion zu Sauerstoffverbrauch) charakterisiert werden. Der Gesamtkörper-RQ bildet nicht den Stoffwechsel einzelner Organe, z. B. der Leber, ab. Im RQ drückt sich das Verhältnis der oxidierten Makronährstoffe aus („Brennstoffgemisch", „fuel mix"). Bei einem RQ von 0,71 wird ausschließlich Fett oxidiert, während bei einem RQ von 1,0 zu 100% Kohlenhydrate verbrannt werden (➤ Tab. 14.9, ➤ Tab. 14.10 und ➤ Tab. 14.11).

MERKE

$$\text{Respiratorischer Quotient (RQ)} = \frac{\text{Kohlendioxidproduktion } (\dot{V}_{CO_2})}{\text{Sauerstoffverbrauch } (\dot{V}_{O_2})}$$

Bei Werten unter 0,7 überwiegen die Oxidation von Ketonkörpern und die Gluconeogenese. Die Synthese von Glucose aus Aminosäuren hat einen RQ von 0,4. Wird die neu gebildete Glucose nicht oxidiert, sondern als Glykogen gespeichert, so senkt dies den RQ. Eine andere Ursache für einen niedrigen RQ ist die Oxidation von Alkohol als viertem Brennstoff. Alkohol hat einen RQ von 0,67. Steigt der RQ auf Werte über 1,0, werden aus Kohlenhydraten Fette gebildet (kohlenhydratinduzierte Lipogenese). Wenn Sauerstoffaufnahme und Sauerstoffverbrauch sowie Kohlendioxidabgabe und Kohlendioxidproduktion nicht im Gleichgewicht sind, verfälscht dies den RQ. So übersteigt z. B. bei hoher körperlicher Aktivität oder bei einer Hyperventilation die Kohlendioxidabgabe die Kohlendioxidproduktion, und der RQ steigt an, ohne dass sich der oxidative Substratstoffwechsel (s. u.) verändert.

Berechnung der Substratoxidationsraten Aufgrund der stöchiometrischen Beziehungen zwischen Gasaustausch (Sauerstoffverbrauch, Kohlendioxidproduktion) und Substratstoffwechsel (➤ Tab. 14.9) können die jeweiligen Substratoxidationsraten (in g/min) wie folgt berechnet werden:

- Kohlenhydratoxidation (g/min): $4{,}113 \times \dot{V}_{CO_2}$ [l/min] – $2{,}907 \times \dot{V}_{O_2}$ [l/min] – 0,375 × Proteinoxidation [g/min],
- Lipidoxidation (g/min): $1{,}689 \times \dot{V}_{O_2}$ [l/min] – $1{,}689 \times \dot{V}_{CO_2}$ [l/min] – 0,324 × Proteinoxidation [g/min],
- Proteinoxidation (g/min): N-Ausscheidung im Urin [g/min] × 6,25 × 1,010 (die Berechnung des Sauerstoffverbrauchs bei der Proteinverbrennung beruht auf der Annah-

me eines mittleren Stickstoffgehalts des Proteins von 16% oder 1/6,25. N = Stickstoff).

Sauerstoffverbrauch und Kohlendioxidproduktion bei der Proteinoxidation können wie folgt berechnet werden:

- $\dot{V}_{O_2\,Protein}$ = N-Ausscheidung im Urin [g/min] × 6,25 × 0,97,
- $\dot{V}_{CO_2\,Protein}$ = N-Ausscheidung im Urin [g/min] × 6,25 × 0,77 (0,97 und 0,77 sind die Liter O_2 bzw. CO_2, welche bei der biologischen Oxidation von 1 g Protein verbraucht bzw. gebildet werden. N = Stickstoff).

Energiegewinnung im Hungerzustand Morgens nüchtern (d. h. nach 8–12 Stunden Nahrungskarenz) liegt der RQ bei einem gesunden, normalgewichtigen Menschen zwischen 0,78 und 0,80. Die Fettoxidation ist im Vergleich zur Verbrennung von Kohlenhydraten gesteigert. Normalgewichtige Erwachsene verfügen im Fettgewebe über Energiespeicher von 370–555 MJ (➤ Tab. 14.10). Bei einem niedrigen Energieverbrauch von etwa 6 MJ/d reicht dieser Vorrat für 60–90 Tage. Bei längerer Nahrungskarenz ist die Gewichtsabnahme nicht nur Ausdruck einer negativen Energiebilanz, sondern auch veränderter Substratoxidationsraten.

In dieser Situation wird der Energieverbrauch zu etwa 65% aus Fetten gedeckt, während Kohlenhydrate und Proteine jeweils mit ca. 13% nur einen kleineren Beitrag leisten. Nach 60 Stunden Nahrungskarenz werden 75% des Ruheenergieverbrauchs über die Fettoxidation gedeckt, Kohlenhydrate und Eiweiß decken 6 bzw. 19%. Bei entleerten Glykogenspeichern und schweren Erkrankungen (z. B. einer Leberzirrhose) erfolgt die Hungeradaption beschleunigt, der RQ liegt unter 0,78. Nach 3 Tagen Nahrungskarenz mobilisieren Gesunde Speicherfette in einer Größenordnung von 450 kJ/h. Da diese Menge ausreichen würde, um sogar 150% des Energieverbrauchs zu decken, übersteigt der Abbau der körpereigenen Energiespeicher den aktuellen Energieverbrauch. Dies wird vor allem durch eine hohe Rate der Ketogenese erklärt: Die Plasmaspiegel von Ketonkörpern (Acetoacetat, β-Hydroxybutyrat und Aceton) sind im Hungerzustand um mehr als das 25-Fache erhöht, während die Konzentration der freien Fettsäuren nur verdoppelt ist. Die Ketonkörper sind ein alternatives Energiesubstrat. Bei Hunger deckt das Gehirn bis zu 50% seines Energiebedarfs durch Ketonkörper. Der Anstieg der Ketogenese belegt, dass die Rate der Lipolyse im Fettgewebe die oxidative Kapazität (d. h. die Oxidationsrate für Fettsäuren) übersteigt und somit die Fettsäuren inkomplett (d. h. nicht zu CO_2, sondern zu Ketonkörpern) abgebaut werden.

MERKE

Bei längerer Nahrungskarenz wird der Energieverbrauch überwiegend aus mobilisierten Speicherfetten gedeckt. Nach längerem Hunger kann das Gehirn bis zu 50% seines Energiebedarfs durch Verstoffwechselung von Ketonkörpern decken.

Postprandiale Energiegewinnung Nach einer gemischten Mahlzeit (50–55% Kohlenhydrate, 30–35% Fett, 10–20% Eiweiß) steigt der Energieverbrauch um etwa 15%, der RQ ist auf Werte zwischen 0,82 und 0,88 erhöht. Postprandial verändert sich also der „fuel mix" (d. h. das „Brennstoffgemisch"): Die Kohlenhydrat- und Eiweißverbrennung decken nun 36 bzw. 19% des Energieverbrauchs, während die Fettoxidation auf 45% absinkt.

Tab. 14.9 Stoffwechselkennwerte der Makronährstoffe. Sauerstoffverbrauch ($\dot{V}_{O_2}$), Kohlendioxidproduktion ($\dot{V}_{CO_2}$), respiratorischer Quotient ($\dot{V}_{O_2}$/ $\dot{V}_{CO_2}$ = RQ), physiologischer Brennwert und kalorisches Äquivalent für die vollständige Oxidation der Makronährstoffe [14.4].

Substrat	$\dot{V}_{O_2}$ [l/g]	$\dot{V}_{CO_2}$ [l/g]	RQ	Physiologischer Brennwert [kJ/g]	Kalorisches Äquivalent [kJ/l O_2]
Glucose	0,746	0,746	1,0	15,6	20,8
Fett	2,019	1,427	0,707	39,4	19,3
Eiweiß	0,966	0,774	0,801	20,1	19,4

Tab. 14.10 Energiespeicher des Körpers. Bei der Berechnung wird angenommen, dass der Brennwert von Kohlenhydraten und Eiweiß jeweils 17 kJ/g, der Brennwert von Fett 37 kJ/g und der Energieverbrauch 10 MJ/d betragen.

Makronährstoff	Menge bei 65 kgKG	Energieäquivalent	als alleinige Energiequelle theoretisch ausreichend für
Kohlenhydrate			
freie Glucose	12 g	0,2 MJ	30 Minuten
Glykogen	450 g	7,65 MJ	18 Stunden
Fett			
Triglyceride	15 kg	550 MJ	55 Tage
Protein*			
	12,5 kg	210 MJ	21 Tage

*theoretischer Wert, Körperprotein kann nicht vollständig für den Energiebedarf abgebaut werden

MERKE

Nach der Nahrungsaufnahme steigt die Kohlenhydrat- und Eiweißverbrennung an, während die Fettoxidation absinkt.

RQ einzelner Organe Das Konzept des RQ kann auch auf einzelne Organe übertragen werden. Dabei sind die Substrate des Energiestoffwechsels einzelner Organe durchaus unterschiedlich. So liegt der RQ des zentralen Stoffwechselorgans, der Leber, morgens nüchtern unter 0,7, während er postprandial auf Werte deutlich über 1,0 steigen kann. Gleichzeitig verändert sich der RQ des ruhenden Skelettmuskels, ausgehend von etwa 0,78, nur um etwa 0,1 Einheiten. Während die Leber morgens nüchtern deutlich katabol ist, überwiegen postprandial im Vergleich zu anderen Organen anabole Prozesse (Glykogen- und Lipidsynthese). Die Veränderungen im Substratstoffwechsel sind Ausdruck sowohl der endogenen Speicher als auch der Menge und des Verhältnisses der Makronährstoffe in der Nahrung sowie deren Verwertung im Stoffwechsel. Bei entleerten Glykogenreserven in Muskel und Leber (z. B. nach längerer Nahrungskarenz, exzessiver Ausdauerbelastung oder bei Leberzirrhose) sind der RQ der Leber und auch der Gesamtkörper-RQ deutlich erniedrigt. Bei kohlenhydratreicher Ernährung ist der postprandiale Anstieg des RQ hoch. Ist der Glucosestoffwechsel gestört (wie bei Diabetes mellitus), ist der RQ-Anstieg geringer.

MERKE

Die Substrate des Energiestoffwechsels und damit der RQ sind für verschiedene Organe unterschiedlich. Darüber hinaus bestimmen die endogenen Nährstoffspeicher und das Verhältnis der zugeführten Makronährstoffe den RQ.

14.4.2 Oxidativer und nichtoxidativer Substratstoffwechsel

Stoffwechsel der Makronährstoffe

Das Verhältnis von oxidativem und nichtoxidativem Substratstoffwechsel ist bei den verschiedenen Makronährstoffen unterschiedlich (➤ Abb. 14.13). Das Verhältnis zwischen der Aufnahme von Makronährstoffen und oxidativem und nichtoxidativem Substratstoffwechsel bestimmt die Substratbilanz.

Alkoholstoffwechsel Während innerhalb der ersten 6 Stunden nach einer Mahlzeit 100% des aufgenommenen Alkohols oxidiert werden (Alkohol ist toxisch, es gibt keine Speicher für Alkohol im Körper), sind es bei Kohlenhydraten nur bis zu 75% und bei Fetten weniger als 30%. Der Abbau von Alkohol ist sehr effizient. Dennoch können größere Alkoholmengen nur langsam verstoffwechselt werden, weil die Abbaurate des Alkohols in der Leber konstant verläuft, d. h. unabhängig von der konsumierten Menge ist. Dies erklärt den „Restalkohol" im Blut auch längere Zeit nach exzessivem Alkoholkonsum. Die Alkoholoxidationsrate beträgt bei Männern 2,26 kJ/min und bei Frauen 1,89 kJ/min.

Proteinstoffwechsel Die Oxidation von Eiweiß ist abhängig von der Eiweißaufnahme. Unter den gegenwärtig bei uns üblichen Ernährungsbedingungen werden von Erwachsenen durchschnittlich 1,2–1,5 g Eiweiß/kgKG täglich aufgenommen. Im Vergleich zum tatsächlichen Eiweißbedarf von 0,8 g/kgKG täglich ist die Eiweißzufuhr also hoch. Daher werden bis zu 70% des aufgenommenen Nahrungseiweißes oxidiert.

Kohlenhydratstoffwechsel Die maximale „oxidative Kapazität" des Körpers für Glucose beträgt in Ruhe 4 g/kgKG täglich (280 g/d für einen 70 kg schweren Erwachsenen). Übersteigt die Glucosezufuhr diesen Wert (z. B. im Rahmen einer hochkalorischen parenteralen Ernährung mit 400 g Glucose), wird Glucose zunehmend nichtoxidativ verstoffwechselt. Der nichtoxidative Glucoseverbrauch umfasst die Speicherung als Glykogen, die Lactatproduktion über anaerobe Glykolyse sowie

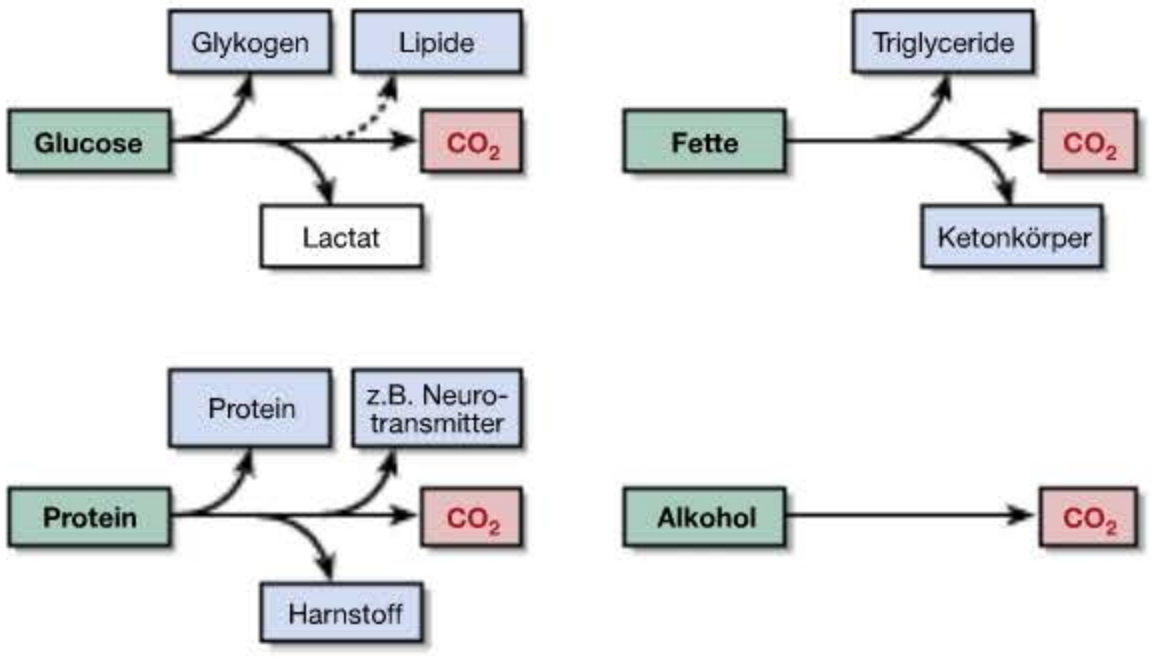


Abb. 14.13 Oxidativer (rot) und nichtoxidativer (blau) Stoffwechsel der Makronährstoffe.

die Lipogenese. Auch bei sehr hoher Kohlenhydrataufnahme ist die Lipogenese aus Kohlenhydraten beim Menschen aber begrenzt und selten höher als 10 g/d. Im Vergleich zu der über die Nahrung heute aufgenommenen Fettmenge von 70 bis 120 g/d ist der Beitrag der Lipogenese zur Fettbilanz beim Menschen gering.

Fettstoffwechsel Die postprandiale Fettoxidation ist relativ niedrig. Im Gegensatz zu Glucose können bei einem niedrigen Energieverbrauch (z. B. bei einer sitzenden Lebensweise) nur etwa 0,7 g Fett/kgKG täglich oxidiert werden. Da postprandial der Insulinspiegel erhöht ist, wird ein großer Teil der aufgenommenen Nahrungsfette im Fettgewebe gespeichert. Bei einer Fettaufnahme von 70 g/d werden so nur etwa 30% (d. h. etwa 20 g) oxidiert. Bei einer Fettaufnahme von 120 g/d sind es sogar nur 20% (oder 24 g), die restlichen 96 g Fett werden gespeichert.

Speicher der Makronährstoffe

Die Speicher für Kohlenhydrate und Eiweiß befinden sich in Muskel und Leber, während Fette im Fettgewebe (und zum Teil in der Muskulatur) gespeichert werden. Die Speicher für Makronährstoffe im Körper sind unterschiedlich groß: Die Kohlenhydratreserven in Form von Glykogen sind klein (insgesamt ca. 400–600 g, davon 80–120 g in der Leber und ca. 400 g im Muskel). Die Eiweißspeicher sind von mittlerer Größe und die Fettspeicher sehr groß (➤ Tab. 14.10). Das Verhältnis zwischen der täglich über die Nahrung aufgenommenen Menge an Makronährstoffen (bei 8,4–9,2 MJ/d [2000–2200 kcal/d] sind dies etwa 300 g Kohlenhydrate, 60–70 g Eiweiß, 70 g Fett) und deren Speichern beträgt für Kohlenhydrate etwa 60%, für Eiweiße 1% und für Fette nur etwa 0,5–1%.

Die Energiespeicher des Körpers werden fein reguliert, Gewichtsveränderungen sind das Ergebnis nur geringfügiger Abweichungen der Energiebilanz. Wenn ein Mensch 1 kg in einem Jahr zunimmt, entspricht dies einem „Ungleichgewicht" zwischen Energieaufnahme und Verbrennung von nur etwa 75 kJ/d (18 kcal/d). Dies entspricht etwa 4 g Kohlenhydraten, 2 g Fett oder 4 g Eiweiß pro Tag. Bezogen auf die tägliche Nährstoffaufnahme, sind die Unterschiede mit 1–4% sehr gering.

MERKE

Auch nur sehr kleine Imbalancen zwischen Ernährung und Stoffwechsel führen langfristig zu beträchtlichen Gewichtsveränderungen.

Klinik Stoffwechselstörungen

Hochkalorische Ernährung Da die Möglichkeit, Makronährstoffe zu oxidieren, begrenzt ist, haben die Nährstoffspeicher eine Pufferfunktion. Werden sowohl die oxidative Kapazität als auch die Speicherkapazität der Makronährstoffe überschritten, kommt es zu Stoffwechselstörungen:

- Bei einer zu hohen Kohlenhydratzufuhr entstehen Hyperglykämie, Hyperinsulinämie, Leberverfettung und Hypertriglyceridämie.
- Bei fettreicher Ernährung kommt es zu einer Hyperlipidämie (Erhöhung des Triglycerid- und Cholesterinspiegels).
- Eine sehr eiweißreiche Ernährung erhöht die Harnstoffproduktion und den Serumharnstoffspiegel.

Eingeschränkte Nieren- und Leberfunktion Bei eingeschränkter Nierenfunktion und gestörter Harnstoffausscheidung steigt die Harnstoffkonzentration im Blut an. Ist der Leberstoffwechsel gestört (z. B. bei Leberzirrhose), sinkt die Harnstoffsynthese und der Ammoniakspiegel im Blut steigt (Hyperammonämie). Dies beeinflusst wiederum den Transport von Aminosäuren über die Blut-Hirn-Schranke. Die Aufnahme verzweigtkettiger Aminosäuren ist vermindert, während gleichzeitig die Aufnahme aromatischer Aminosäuren erhöht ist. Dadurch kommt es zur Bildung „falscher" Neurotransmitter im Gehirn mit der Folge einer Bewusstseinsstörung **(hepatische Enzephalopathie).**

14.4.3 Postprandialer Stoffwechsel

Grundlagen

Während nüchtern endogene Ressourcen mobilisiert und „verbrannt" werden, werden im postprandialen Stoffwechsel exogene (aus der Nahrung stammende) und endogene Ressourcen (aus den Energiespeichern des Körpers) zu unterschiedlichen Anteilen verstoffwechselt.

Energiegehalt der Nahrung Der physikalische Brennwert einer Mahlzeit (A in ➤ Abb. 14.14) kann durch deren Verbrennung in reiner Sauerstoffatmosphäre unter hohem Druck in einer sog. Kalorimeterbombe ermittelt werden. Die metabolisierbare Energie einer Mahlzeit (C) kann durch die gleichzeitige Bestimmung der Verluste durch Stuhl (D) und Urin (E) berechnet werden. Die verdauliche Energie (B) ergibt sich aus

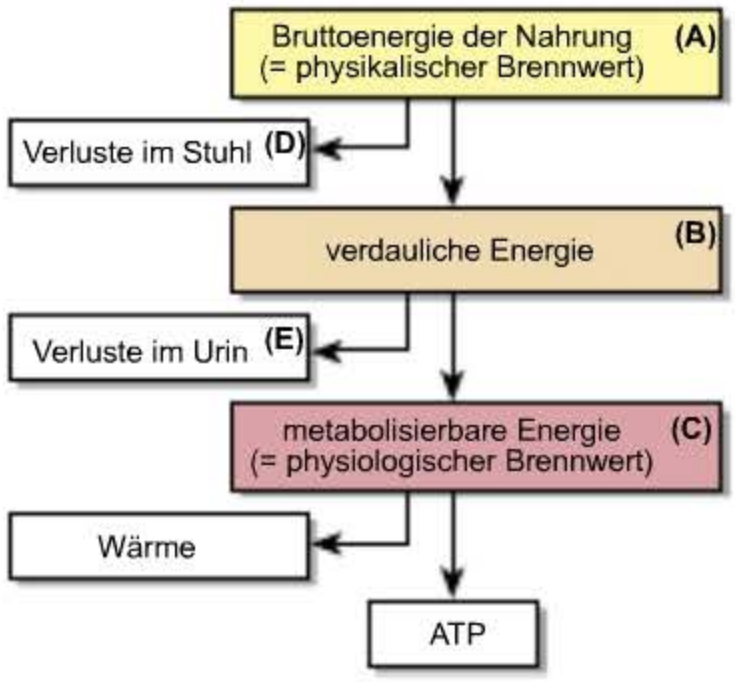


Abb. 14.14 Bilanz der Nahrungsenergie.

der Differenz von A und D, während C die Differenz von A – (D + E) ist (➤ Abb. 14.14).

Während Kohlenhydrate und Fette im Zellstoffwechsel wie in der Kalorimeterbombe vollständig zu CO_2 und H_2O abgebaut werden (physikalischer Brennwert = physiologischer Brennwert, ➤ Tab. 14.9), entstehen beim Abbau stickstoffhaltiger Verbindungen in der Zelle noch energiereiche Stoffwechselendprodukte (Harnstoff, Harnsäure und Creatinin). Außerdem ist für die Stickstoffentgiftung über die Harnstoffsynthese pro Gramm Protein ein Energieaufwand von 3,76 kJ erforderlich. Dies führt dazu, dass der physiologische Brennwert von Protein geringer ist als der in der Kalorimeterbombe ermittelte physikalische Brennwert (17,2 kJ/g vs. 23,8 kJ/g Protein).

Postprandiale Blutspiegelveränderungen Postprandial kommt es im Blut zu einem vorübergehenden Anstieg der Substrat- (z. B. Glucose und Triglyceride) und Hormonkonzentration (z. B. Insulin; ➤ Abb. 14.15). Dagegen fällt die Konzentration der freien Fettsäuren (FFS) als Ausdruck der gehemmten Lipolyse ab. Die postprandialen Veränderungen der Plasmasubstrat- und -hormonspiegel sind innerhalb von 4–6 Stunden nach einer Mahlzeit abgeschlossen. Bei 3 Hauptmahlzeiten pro Tag kommt es zu regelhaften nahrungsabhängigen Schwankungen der Hormon- und Substratspiegel im Blut, welche durch Zwischenmahlzeiten unterbrochen und auch verstärkt werden können. Im Vergleich zum Glucosespiegel steigt die Triglyceridkonzentration im Blut postprandial verzögert an, bleibt aber länger erhöht. Durch eine erneute Aufnahme von Nahrungsfett bei der nächsten Mahlzeit akkumulieren die Triglyceride im Blut. Während der nächtlichen Nüchternphase sinken die Spiegel von Glucose, Triglyceriden und Insulin wieder ab, während die Lipolyse im Fettgewebe und somit die Serumkonzentration der freien Fettsäuren bis zum Frühstück ansteigen (➤ Abb. 14.15).

Postprandialer Glucosestoffwechsel

Resorption und Blutspiegel

Glucoseresorption Über die Nahrung nehmen wir täglich 200–300 g Glucose auf. Eine einzelne Mahlzeit (z. B. das Frühstück) enthält 70–100 g Glucose. Nahrungskohlenhydrate wie Stärke werden intraluminal leicht durch Amylase gespalten. Kleinere Oligosaccharide werden durch membranständige Disaccharidasen hydrolysiert. Wenig oder schlecht verdauliche Kohlenhydrate wie Nicht-Stärke-Polysaccharide (z. B. Cellulose) enthalten α-1,4-glykosidische Bindungen, die im Dünndarm nicht gespalten werden können (Ballaststoffe). Sie werden erst später im Dickdarm bakteriell fermentiert.

Normaler und pathologischer Blutzuckerspiegel Der Plasmaglucosespiegel ist nüchtern mit etwa 5 mmol/l (90 mg/dl) relativ konstant. Bei einem Gesunden steigt der Wert postprandial innerhalb von 2 Stunden auf bis zu 7,8 mmol/l (140 mg/dl) an. Die Umsatzrate von Glucose beträgt in Ruhe 2 mg/kgKG pro Minute. Bei einem 70 kg schweren Erwachsenen werden somit 140 mg Glucose in jeder Minute gebildet und verbraucht. Gebildet werden sie durch den Abbau von Leberglykogen, die Gluconeogenese aus Glycerin, Lactat, Pyruvat und aus glukoplastischen Aminosäuren und verbraucht durch oxidative oder nichtoxidative Verstoffwechselung.

- Normal liegt der Nüchtern-Glucosewert bei etwa 5 mmol/l (90 mg/dl), der 2-Stunden-Wert postprandial bei max. 7,8 mmol/l (140 mg/dl).
- Eine Hypoglykämie besteht bei Nüchtern-Glucosewerten unter 3 mmol/l (55 mg/dl).
- Nüchternwerte über 6 mmol/l (110 mg/dl) sprechen für einen gestörten Glucosestoffwechsel. 2-Stunden-Werte postprandial zwischen 7,8 und 10,9 mmol/l (140–200 mg/dl) werden als gestörte Kohlenhydrattoleranz bewertet.
- Nüchternwerte über 7,0 mmol/l (> 125 mg/dl) charakterisieren eine Stoffwechselerkrankung (Diabetes mellitus). Auch ab einem postprandialen Wert von 11,0 mmol/l (200 mg/dl) besteht ein Diabetes mellitus. Der kapillare Glucosespiegel ist postprandial höher als die venöse Konzentration. Der

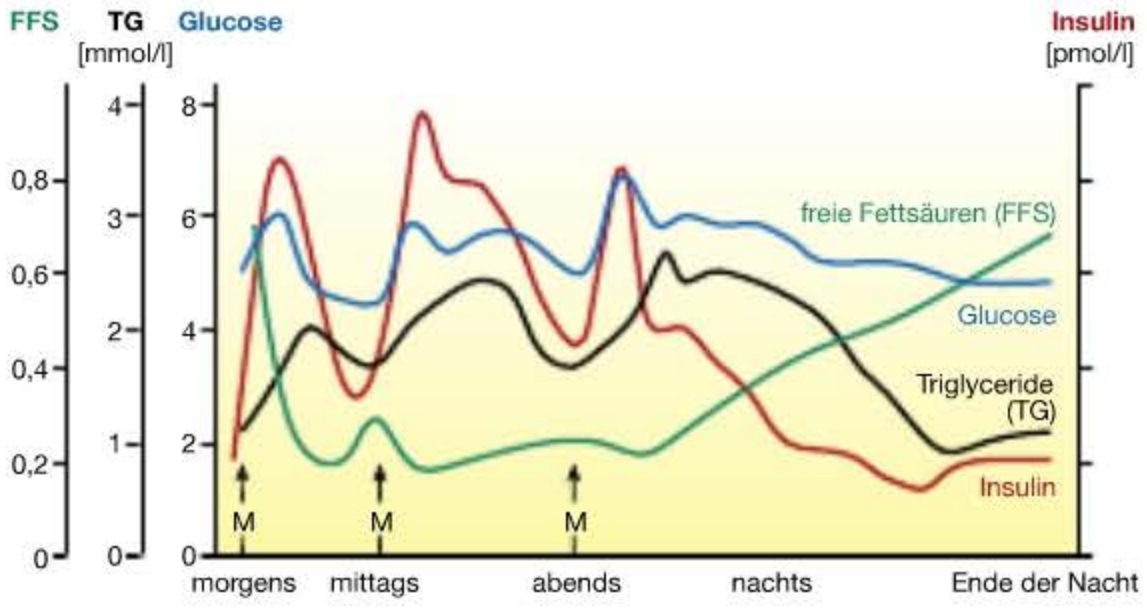


Abb. 14.15 Substratschwankungen nach Nahrungsaufnahme. 24-Stunden-Oszillation der Plasmakonzentration von Glucose, Triglyceriden (TG), freien Fettsäuren (FFS) und Insulin in Abhängigkeit von 3 Hauptmahlzeiten (M ↑).

entsprechende postprandiale Grenzwert für den Diabetes mellitus liegt im Kapillarblut bei 12,2 mmol/l (220 mg/dl). Die „Nierenschwelle" für Glucose wird bei Konzentrationen von über 10 mmol/l (> 180 mg/dl) überschritten. Dann wird Glucose mit dem Urin ausgeschieden.

MERKE

Der Plasmaglucosespiegel liegt nüchtern bei etwa 5 mmol/l (90 mg/dl). Postprandial steigt der venöse Plasmaglucosespiegel innerhalb von 15–60 Minuten auf bis zu 7,8 mmol/l (140 mg/dl) an.

Klinik Störungen des Glucosestoffwechsels

Sowohl bei Hypo- als auch bei Hyperglykämie ist der Glucoseumsatz „gestört". Die Ursachen liegen in einer nicht angemessenen Glucoseproduktion und/oder Glucoseutilisation. Bei Diabetes mellitus ist die hohe Glucoseproduktion (wesentlich bedingt durch eine erhöhte Gluconeogeneserate) Ursache der Nüchtern-Hyperglykämie. Die bei Typ-2-Diabetikern erhöhten postprandialen Plasmaglucosespiegel werden durch die gestörte Glucoseverwertung im Muskel- und Fettgewebe erklärt. Dort besteht eine sog. Insulinresistenz, d. h., auch bei zum Teil erhöhten Plasmainsulinspiegeln ist die Insulinwirkung vermindert. Demgegenüber ist bei insulininduzierter Hypoglykämie (z. B. bei fälschlich zu hoher Insulindosis in der Behandlung eines Diabetes mellitus oder bei einem insulinproduzierenden Tumor [Insulinom]) sowohl die Glucoseproduktion erniedrigt als auch der Glucoseverbrauch erhöht.

Hormonelle Regulation

Für den postprandialen Anstieg des Plasmaglucosespiegels ist neben der Menge und der Art der Nahrungskohlenhydrate die hormonelle Regulation des Glucosestoffwechsels durch Insulin verantwortlich. Postprandial steigt der Insulinspiegel im Plasma vorübergehend um das 4–5-Fache an (von etwa 60 auf 300 pmol/l). Gleichzeitig ist die Konzentration seines Gegenspielers Glucagon nach einer Mahlzeit um etwa 50% erniedrigt. Der Anstieg des Insulinspiegels bei gleichzeitigem Abfall der Glucagonkonzentration bewirkt eine Hemmung der endogenen Glucoseproduktion in der Leber sowie eine gleichzeitige Steigerung des Glucoseverbrauchs im Muskel- und Fettgewebe. In diesen Organen stimuliert Insulin die Glucoseaufnahme durch eine vermehrte Synthese und Aktivität des Glucosetransporters (Glut 4) in der Zellmembran. Intrazellulär werden durch Insulin sowohl die Glucoseoxidation als auch die Glykogensynthese stimuliert. Innerhalb von 5 Stunden nach einer Mahlzeit werden so von 100 g aufgenommener Glucose etwa 25% gespeichert und 75% oxidiert.

Bei hohen Glucosemengen (und hohen Insulinspiegeln wie z. B. während einer hochkalorischen parenteralen Ernährung) wird der Glucoseverbrauch gesteigert (➤ Abb. 14.16). Die Glucoseoxidationsrate erreicht jedoch schnell ein Maximum, sodass die hohen Glucosemengen nur nichtoxidativ (d. h. zu Glykogen, Lactat und Lipiden) verstoffwechselt werden können

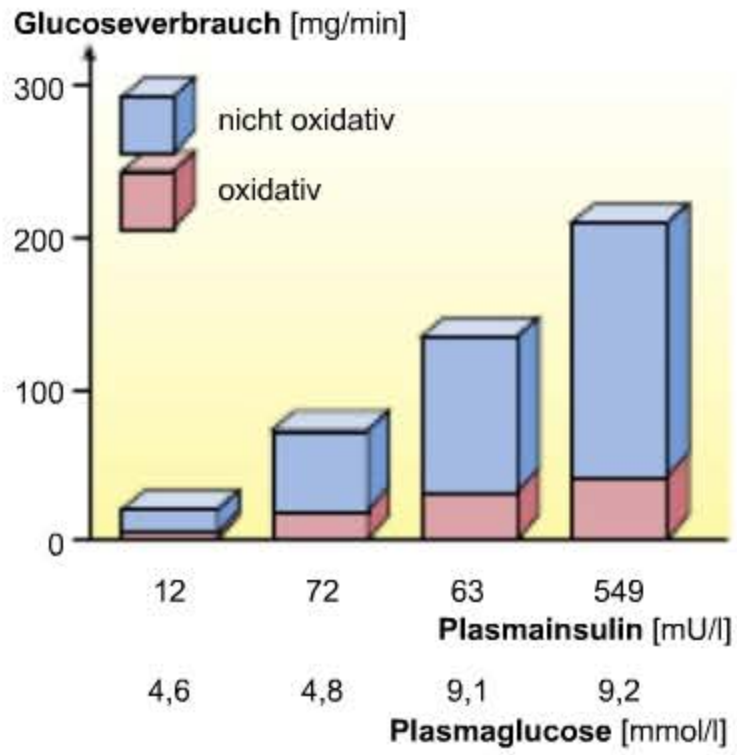


Abb. 14.16 Oxidativer und nichtoxidativer Glucosestoffwechsel. Durch unterschiedliche Plasmainsulin- und -glucosespiegel stimulierter Glucoseverbrauch. Ein hoher Glucoseverbrauch wird überwiegend durch den nichtoxidativen Glucosestoffwechsel erklärt.

(➤ Abb. 14.16). Es ist also sinnvoll, eine Obergrenze für die parenterale Glucosegabe (täglich ca. 3–4 g/kgKG) festzulegen.

MERKE

Der Blutzuckerspiegel wird durch das Zusammenspiel glukoregulatorischer Hormone konstant gehalten. Insulin senkt den Blutzuckerspiegel, während seine Gegenspieler (Insulinantagonisten) Glucagon, Catecholamine, Cortisol und auch Wachstumshormon die Blutzuckerkonzentration erhöhen.

Postprandialer Lipidstoffwechsel

Resorption und Transport

Lipidresorption Nahrungsfette werden im oberen Dünndarm in eine wasserlösliche Phase gebracht, hydrolytisch gespalten und in tieferen Dünndarmabschnitten mithilfe von fettsäurebindenden Proteinen resorbiert. Als langkettige Fettsäuren (Kettenlänge über 14 C-Atome) werden sie in Enterozyten zu Lipoproteinen rekonstruiert und als Chylomikronen in die Lymphe abgegeben. Diese gelangen über den linken Venenwinkel in die obere Hohlvene. Kurz- (weniger als 8 C-Atome) und mittelkettige Fettsäuren (8–14 C-Atome) sind wasserlöslich, sie gelangen nach Resorption im Dünndarm direkt über die Pfortader zur Leber. Kurzkettige Fettsäuren (z. B. Butyrat, Acetat und Propionat) entstehen im Dickdarm durch Fermentierung von Ballaststoffen. Sie können von Kolonozyten resorbiert und verstoffwechselt werden. Anteilig ist auch eine Verstoffwechselung in der Leber möglich.

Lipidtransport Nach einer fettreichen Mahlzeit wird das Serum innerhalb von 30–60 Minuten trüb. Die postprandiale Lipämie erreicht 4–6 Stunden nach der Mahlzeit ihren Höhepunkt. ➤ Abb. 14.17 zeigt den exogenen (d. h. aus der Nah-

entsprechende postprandiale Grenzwert für den Diabetes mellitus liegt im Kapillarblut bei 12,2 mmol/l (220 mg/dl). Die „Nierenschwelle" für Glucose wird bei Konzentrationen von über 10 mmol/l (> 180 mg/dl) überschritten. Dann wird Glucose mit dem Urin ausgeschieden.

MERKE

Der Plasmaglucosespiegel liegt nüchtern bei etwa 5 mmol/l (90 mg/dl). Postprandial steigt der venöse Plasmaglucosespiegel innerhalb von 15–60 Minuten auf bis zu 7,8 mmol/l (140 mg/dl) an.

Klinik Störungen des Glucosestoffwechsels

Sowohl bei Hypo- als auch bei Hyperglykämie ist der Glucoseumsatz „gestört". Die Ursachen liegen in einer nicht angemessenen Glucoseproduktion und/oder Glucoseutilisation. Bei Diabetes mellitus ist die hohe Glucoseproduktion (wesentlich bedingt durch eine erhöhte Gluconeogeneserate) Ursache der Nüchtern-Hyperglykämie. Die bei Typ-2-Diabetikern erhöhten postprandialen Plasmaglucosespiegel werden durch die gestörte Glucoseverwertung im Muskel- und Fettgewebe erklärt. Dort besteht eine sog. Insulinresistenz, d. h., auch bei zum Teil erhöhten Plasmainsulinspiegeln ist die Insulinwirkung vermindert. Demgegenüber ist bei insulininduzierter Hypoglykämie (z. B. bei fälschlich zu hoher Insulindosis in der Behandlung eines Diabetes mellitus oder bei einem insulinproduzierenden Tumor [Insulinom]) sowohl die Glucoseproduktion erniedrigt als auch der Glucoseverbrauch erhöht.

Hormonelle Regulation

Für den postprandialen Anstieg des Plasmaglucosespiegels ist neben der Menge und der Art der Nahrungskohlenhydrate die hormonelle Regulation des Glucosestoffwechsels durch Insulin verantwortlich. Postprandial steigt der Insulinspiegel im Plasma vorübergehend um das 4–5-Fache an (von etwa 60 auf 300 pmol/l). Gleichzeitig ist die Konzentration seines Gegenspielers Glucagon nach einer Mahlzeit um etwa 50% erniedrigt. Der Anstieg des Insulinspiegels bei gleichzeitigem Abfall der Glucagonkonzentration bewirkt eine Hemmung der endogenen Glucoseproduktion in der Leber sowie eine gleichzeitige Steigerung des Glucoseverbrauchs im Muskel- und Fettgewebe. In diesen Organen stimuliert Insulin die Glucoseaufnahme durch eine vermehrte Synthese und Aktivität des Glucosetransporters (Glut 4) in der Zellmembran. Intrazellulär werden durch Insulin sowohl die Glucoseoxidation als auch die Glykogensynthese stimuliert. Innerhalb von 5 Stunden nach einer Mahlzeit werden so von 100 g aufgenommener Glucose etwa 25% gespeichert und 75% oxidiert.

Bei hohen Glucosemengen (und hohen Insulinspiegeln wie z. B. während einer hochkalorischen parenteralen Ernährung) wird der Glucoseverbrauch gesteigert (➤ Abb. 14.16). Die Glucoseoxidationsrate erreicht jedoch schnell ein Maximum, sodass die hohen Glucosemengen nur nichtoxidativ (d. h. zu Glykogen, Lactat und Lipiden) verstoffwechselt werden können

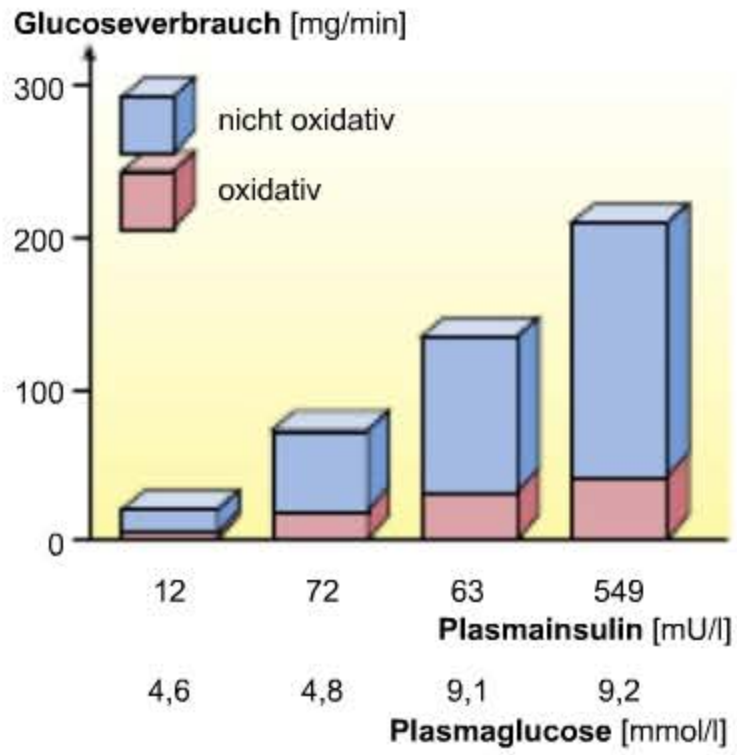


Abb. 14.16 Oxidativer und nichtoxidativer Glucosestoffwechsel. Durch unterschiedliche Plasmainsulin- und -glucosespiegel stimulierter Glucoseverbrauch. Ein hoher Glucoseverbrauch wird überwiegend durch den nichtoxidativen Glucosestoffwechsel erklärt.

(➤ Abb. 14.16). Es ist also sinnvoll, eine Obergrenze für die parenterale Glucosegabe (täglich ca. 3–4 g/kgKG) festzulegen.

MERKE

Der Blutzuckerspiegel wird durch das Zusammenspiel glukoregulatorischer Hormone konstant gehalten. Insulin senkt den Blutzuckerspiegel, während seine Gegenspieler (Insulinantagonisten) Glucagon, Catecholamine, Cortisol und auch Wachstumshormon die Blutzuckerkonzentration erhöhen.

Postprandialer Lipidstoffwechsel

Resorption und Transport

Lipidresorption Nahrungsfette werden im oberen Dünndarm in eine wasserlösliche Phase gebracht, hydrolytisch gespalten und in tieferen Dünndarmabschnitten mithilfe von fettsäurebindenden Proteinen resorbiert. Als langkettige Fettsäuren (Kettenlänge über 14 C-Atome) werden sie in Enterozyten zu Lipoproteinen rekonstruiert und als Chylomikronen in die Lymphe abgegeben. Diese gelangen über den linken Venenwinkel in die obere Hohlvene. Kurz- (weniger als 8 C-Atome) und mittelkettige Fettsäuren (8–14 C-Atome) sind wasserlöslich, sie gelangen nach Resorption im Dünndarm direkt über die Pfortader zur Leber. Kurzkettige Fettsäuren (z. B. Butyrat, Acetat und Propionat) entstehen im Dickdarm durch Fermentierung von Ballaststoffen. Sie können von Kolonozyten resorbiert und verstoffwechselt werden. Anteilig ist auch eine Verstoffwechselung in der Leber möglich.

Lipidtransport Nach einer fettreichen Mahlzeit wird das Serum innerhalb von 30–60 Minuten trüb. Die postprandiale Lipämie erreicht 4–6 Stunden nach der Mahlzeit ihren Höhepunkt. ➤ Abb. 14.17 zeigt den exogenen (d. h. aus der Nah-

ärmere) VLDL sind Präkursoren von LDL, während die größeren VLDL-Partikel von der Leber aufgenommen werden.

Cholesterin und LDL

Der Körper enthält 140 g Cholesterin, 8 g zirkulieren im Blut. Der Cholesterinumsatz beträgt 5 g/d. Die Leber bildet täglich etwa 500 mg Cholesterin, etwa genauso viel wird nach Resorption des Nahrungscholesterins aus dem Pfortaderblut in die Hepatozyten aufgenommen. Gesättigte Fettsäuren, Transfettsäuren und Cholesterin erhöhen den LDL-Spiegel. Die Leberzellen nehmen LDL über spezifische LDL-Rezeptoren auf, die nach Bedarf arbeiten: Ist die intrazelluläre Cholesterinsynthese hoch, wird die Rezeptorzahl reduziert und die Aufnahme von LDL dadurch gedrosselt. Ist die intrazelluläre Synthese niedrig oder sogar gehemmt, wird die rezeptorvermittelte Aufnahme von LDL gesteigert. Auf der molekularen Ebene hemmt das freie Cholesterin in der Zelle die Aktivität des „Sterol-Regulation-Element-Binding"-Proteins (SREBP), welches als nukleärer Transkriptionsfaktor für das Gen des LDL-Rezeptors wirkt. Fettreiche Ernährung und eine hohe Zufuhr von gesättigten Fettsäuren bewirken eine „Herunterregulierung" des LDL-Rezeptors, der durch mehrfach (z. B. Linolsäure) und einfach ungesättigte Fettsäuren (z. B. Ölsäure) wiederum aktiviert werden kann. Die Leber scheidet etwa 1 g/d Cholesterin über die Galle aus. Die Produktion von Gallensäuren beträgt dadurch ca. 18 g/d. Außerhalb der Leber kann LDL auch unspezifisch über Scavenger-Rezeptoren oder andere niedrig affine Mechanismen (z. B. Endozytose) von Zellen aufgenommen werden. Die Halbwertszeit von LDL im Plasma beträgt 4–6 Tage.

Klinik LDL

Atherogene Wirkung Kleine dichte LDL infiltrieren die Arterienwand und sind empfindlich gegenüber oxidativem Stress. Als oxidierte LDL (LDL_{ox}) wirken sie in der Gefäßwand atherogen.

LDL-Aufnahme in die Leber Medikamente wie Statine hemmen das Schlüsselenzym der Cholesterinsynthese, die HMG-CoA-Reduktase. Dadurch sinkt die intrazelluläre Synthese, die rezeptorvermittelte Aufnahme von LDL in die Leber wird gesteigert und der Plasma-LDL-Spiegel sinkt.

HDL-Stoffwechsel

HDL wird in der Leber und im Darm gebildet. Es erhöht seine Partikelgröße im Serum, indem es Cholesterin aus peripheren Zellen oder aus triglyceridreichen Lipoproteinen aufnimmt. Das Cholesterin kann durch HDL zur Leber zurücktransportiert oder auf Apo-B-haltige Lipoproteine (wie VLDL und LDL) übertragen werden. Dieser „reverse Transport" von extrahepatischem Cholesterin zurück zur Leber, dem Hauptausscheidungsort des Cholesterins, ist die Hauptfunktion der HDL. Die HDL-Halbwertszeit im Plasma ist lang und liegt zwischen 6 und 8 Tagen.

MERKE

Lipide befinden sich im Serum in einem ständigen Austausch zwischen den Lipidfraktionen. Bei hohem Triglyceridspiegel (z. B. bei postprandial hoher VLDL-Produktion oder bei niedriger Aktivität der LPL) werden Triglyceride in LDL und HDL transferiert.

Fette, Öle und Fettsäuren

Fette und Öle Fette, die bei Raumtemperatur flüssig sind, werden als Öle bezeichnet. Triglyceride aus tierischen Lebensmitteln sind fest (z. B. Butter, Palmfett), während Fette aus Fisch und Pflanzen üblicherweise Öle sind (z. B. Fischöl, Olivenöl). Tierische Lebensmittel enthalten häufig Fett und Cholesterin, während pflanzliche Öle cholesterinfrei sind und Phytosterole enthalten (z. B. in Olivenöl und Sojaprodukten). Phytosterole wie z. B. Squalen sind Präkursoren der Cholesterinsynthese. Sie senken den Cholesterinspiegel, indem sie das Schlüsselenzym der Cholesterinsynthese, die HMG-CoA-Reduktase, hemmen.

Ungesättigte Fettsäuren Bei den einfach und mehrfach ungesättigten Fettsäuren werden nach der Position der ersten Doppelbindung 3 Typen unterschieden. Deren Aufbau wird in der Form x : y angegeben. Hierbei bezeichnet x die Anzahl der C-Atome, y die Anzahl der Doppelbindungen (bei gesättigten Fettsäuren ohne Doppelbindungen ist y = 0). Die Ziffer nach dem ω bezeichnet das C-Atom (berechnet vom nichtpolaren, d. h. dem der Carbonylgruppe gegenüberliegenden Ende), von dem die erste Doppelbindung ausgeht:

- ω-3-Fettsäuren: erste Doppelbindung am dritten C-Atom (z. B. α-Linolensäure [18 : 3] in Walnussöl und grünem Blattgemüse, Eicosapentaensäure [20 : 5] in Fischöl, Docosahexaensäure [22 : 6] in Fischöl),
- ω-6-Fettsäuren: erste Doppelbindung am sechsten C-Atom (z. B. α-Linolsäure [18 : 2] in den meisten Pflanzenkeimölen; Arachidonsäure [20 : 4] in magerem Fleisch),
- ω-9-Fettsäuren: erste Doppelbindung am neunten C-Atom (z. B. Ölsäure [18 : 1] in Olivenöl).

Mehrfach ungesättigte Fettsäuren mit einer cis-Konfiguration und einer bestimmten Position der Doppelbindung (ω-3 und ω-6) können vom Körper nicht synthetisiert werden und sind deshalb essenziell. Diese Fettsäuren sind Vorstufen für die Bildung von Strukturlipiden in Geweben und für die Synthese regulatorisch wirksamer Eicosanoide. Bei der Härtung (Hydrierung) von pflanzlichen Fetten (z. B. bei der Produktion von Margarine und zahlreichen Fertigprodukten wie Salatsaucen oder Süßwaren) entstehen als geometrische Isomere Transfettsäuren (z. B. Elaidinsäure [18 : 1]), von denen angenommen wird, dass sie den Cholesterinspiegel stärker erhöhen als gesättigte Fettsäuren wie Palmitinsäure.

Gesättigte Fettsäuren Gesättigte Fettsäuren wie Palmitinsäure (16 : 0), nicht jedoch Stearinsäure (18 : 0), erhöhen den Cholesterin- und den LDL-Spiegel im Serum. Bei gleichzeitig hoher Cholesterinaufnahme (> 400 mg/d) ist der Effekt der Palmitinsäure verstärkt. Einfach ungesättigte Fettsäuren wie Ölsäure (18 : 1) sind im Hinblick auf den LDL-Spiegel „neut-

ral", sie können aber den HDL-Spiegel erhöhen. Mehrfach ungesättigte Fettsäuren wie Linolsäure (18 : 2) erniedrigen dagegen sowohl den LDL- als auch den HDL-Spiegel.

Klinik Lipidmuster und kardiovaskuläres Risiko

Das Lipidmuster eines Menschen erlaubt eine Einschätzung seines kardiovaskulären Risikos. Cholesterinrichtlinien werden von nationalen und internationalen Organisationen (wie z. B. dem National Cholesterol Education Programme, NCEP) herausgegeben. Als optimal wird ein LDL-Spiegel („schlechtes" Cholesterin) unterhalb von 2,59 mmol/l (< 100 mg/dl) angesehen. Bei einem Wert über 4,14 mmol/l (> 160 mg/dl) ist das Risiko erhöht, ein Spiegel über 4,91 mmol/l (> 190 mg/dl) gilt als sehr gefährlich. Der HDL-Spiegel („gutes" Cholesterin) soll mehr als 1,03 mmol/l (> 40 mg/dl) betragen. Für die Einschätzung des kardiovaskulären Risikos hat die Höhe des LDL-Spiegels die größte Bedeutung. Cholesterin/LDL, HDL und Triglyceride sind zusammen mit Alter, Geschlecht, Rauchen und Blutdruck Teil von Scores, die zur Berechnung des Herzinfarktrisikos verwendet werden (z. B. der Framimgham-Score).

Postprandialer Aminosäurestoffwechsel

Eiweißbestand des Körpers

Nahrungsprotein wird im Darm zu Aminosäuren und Peptiden gespalten und fließt so in den Aminosäure-Pool des Körpers ein. Dieser steht im Austausch mit dem Körpereiweiß. Eiweiß ist für verschiedene Funktionen verantwortlich (z. B. Enzyme) und ist Strukturbestandteil aller Gewebe. Der größte Teil des Körpereiweißes befindet sich im Muskel (etwa 43%), jeweils etwa 15% in der Haut und im Blut. Die Hälfte des Gesamtkörpereiweißes besteht aus 4 Proteinen:

- Kollagen,
- Hämoglobin,
- Aktin und
- Myosin.

Proteinumsatz Der Proteinbestand des Körpers (etwa 16% des Körpergewichts, also 11 kg bei 70 kgKG) ist über längere Zeiträume mehr oder weniger konstant. Aminosäuren und Proteine des Körpers befinden sich dennoch in einem ständigen Umsatz (Proteinsynthese und -abbau). Dabei ist die Halbwertszeit von Proteinen unterschiedlich und beträgt zwischen Minuten und einigen Monaten.

Täglich nimmt ein Erwachsener über die Nahrung 11–16 g Stickstoff bzw. 70–100 g Eiweiß auf (wovon etwa 20% oxidiert werden) und synthetisiert etwa 300 g. Im Steady State (= Gleichgewichtszustand) werden auch 300 g Eiweiß am Tag abgebaut. Bei ausgeglichener Stoffwechsellage und einer Aufnahme von 16 g Stickstoff (= N) verliert der Körper etwa 12 g mit dem Urin, 2 g im Stuhl sowie weitere 2 g über Sekrete bzw. Hautabschilferungen.

MERKE

Die zentralen Organe des Eiweißstoffwechsels sind Muskulatur sowie Leber und Darm.

Regulation Die Eiweißsynthese wird durch anabole Hormone (wie Insulin, Testosteron und Wachstumshormon) stimuliert. Diabetiker mit einem Insulinmangel verlieren daher Körperprotein. Auch der Proteinabbau wird hormonell reguliert. Während Insulin den Proteinabbau hemmt, wird er durch hohe Konzentrationen von Schilddrüsenhormonen und Cortisol erhöht. Patienten mit einer Hyperthyreose oder einem Morbus Cushing (bei einem Adenom der Hypophyse oder der Nebennierenrinde) mit hoher Cortisolsekretion verlieren deshalb Muskelmasse. Während des Wachstums ist die Proteinsynthese größer als der Proteinabbau, im Alter und bei unzureichender Ernährung ist der Proteinabbau höher als die Zufuhr.

Eiweißsynthese

Verteilung Bezogen auf den Gesamtkörperproteinbestand von 11 kg beträgt die Eiweißsynthese 300 g/d. Diese verteilt sich unterschiedlich auf die verschiedenen Organe des Körpers (➤ Tab. 14.11). 50% der Proteinsynthese im Körper finden in Leber und Darm statt.

Essenzielle und nicht essenzielle Aminosäuren Zur Eiweißsynthese werden 20 verschiedene Aminosäuren benötigt. Nicht essenzielle Aminosäuren wie z. B. Alanin und Asparagin können vom Körper selbst gebildet werden. Essenzielle Aminosäuren, die nicht endogen synthetisiert werden können und daher mit der Nahrung zugeführt werden müssen, sind Leucin, Isoleucin, Valin, Phenylalanin, Threonin, Methionin, Tryptophan und Lysin. Da einige Aminosäuren in besonderen Situationen (z. B. in der frühen Kindheit oder bei Schwerkranken) endogen nicht oder nicht ausreichend gebildet werden können, werden sie auch als semi-essenziell oder „konditional essenziell" bezeichnet (Tyrosin, Glycin, Serin, Cystein, Arginin, Glutamin, Asparagin, Prolin, Histidin). So ist Glutamin bei Schwerkranken ein essenzielles Substrat für die Zellen der intestinalen Mukosa und des Immunsystems. Histidin kann bei einer histidinfreien Ernährung nicht ausreichend schnell vom Körper gebildet werden. Arginin ist bei kleinen Kindern essen-

Tab. 14.11 Proteinsynthese im gesamten Körper und in verschiedenen Geweben [14.4].

Organ	Proteinsynthese [g/d]	Anteil an der Proteinsynthese des Körpers [%]
gesamter Körper	300	100
Skelettmuskulatur	120	41
Leber	80	25
Dünndarm	70	23
Dickdarm	8	ca.3
Nieren	3	1
Herz	1	0,4

ziell. Tyrosin und Cystein werden aus essenziellen Aminosäuren (Phenylalanin, Methionin) gebildet. Sie werden deshalb essenziell, wenn ihre Vorläufer-Aminosäuren nicht zugeführt werden.

MERKE

Essenzielle Aminosäuren sind Leucin, Isoleucin, Valin, Phenylalanin, Threonin, Methionin, Tryptophan und Lysin.

Eiweiß- und Aminosäurenabbau

Proteinabbau Bei Gesunden hängt die Höhe des Eiweißabbaus von der Menge der Aufnahme ab (➤ Abb. 14.18). Ist sie gering, überwiegt der Abbau körpereigener Proteine. Ergebnis ist ein Verlust an Körpereiweiß und fettfreier Körpermasse. In einem optimalen Zufuhrbereich (ca. 0,8 g Eiweiß/kgKG/d) befinden sich Proteinsynthese und -abbau im Gleichgewicht. Bei Schwerkranken (z. B. bei einer konsumierenden Tumorerkrankung) ist der Proteinabbau erhöht, fettreiche Masse geht verloren.

MERKE

Eine eiweißreiche Ernährung (> 1,5 g/kgKG/d) erhöht die Proteinsynthese. Gleichzeitig sind aber auch der Proteinabbau und die Proteinoxidation (Harnstoffproduktion) disproportional gesteigert, die „Effizienz" der Eiweißverwertung (in Bezug auf die Proteinsynthese) ist relativ vermindert (➤ Abb. 14.18).

Eine hohe Harnstoffproduktion bedeutet in der klinischen Praxis eine Belastung für die Nieren. Die Eiweißbilanz wird bei proteinreicher Ernährung durch zusätzliche Stimuli (z. B. Krafttraining oder anabole Steroide) beeinflusst (Proteinsynthese ↑). Bei einer Kombination von eiweißreicher Ernährung und Krafttraining kann die Proteinsynthese im Skelettmuskel relativ zur Oxidation gesteigert werden. Bei einer hohen Eiweißzufuhr ohne solche Stimuli (z. B. proteinreiche parenterale Ernährung bei Intensivpatienten) kommt es aber sowohl zu einer hohen Harnstoffproduktion als auch zu einer hohen Thermogenese.

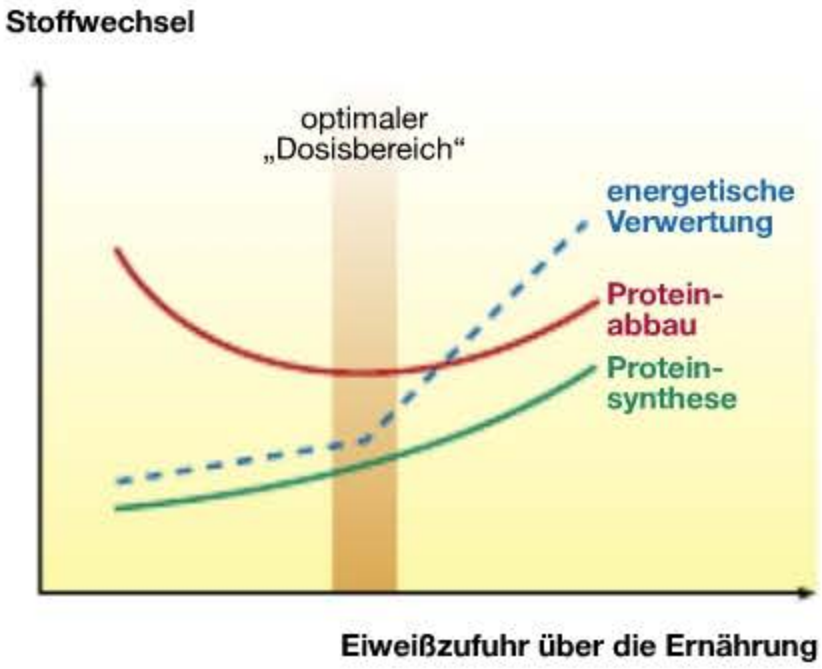


Abb. 14.18 Abbau von Nahrungsprotein. Nahrungsprotein und Aminosäuren werden je nach Aufnahme unterschiedlich verwertet. Bei hoher Eiweißzufuhr werden Aminosäuren überwiegend oxidiert. Proteinabbau und Proteinsynthese sind gleichzeitig stimuliert. Gemessen an der Aufnahme, ist aber der anabole Effekt gering. Im optimalen „Dosis"bereich ist das Verhältnis von energetischer Verwertung, Proteinabbau und Proteinsynthese optimal.

Aminosäureabbau Beim Abbau von Aminosäuren entstehen Kohlendioxid und Harnstoff. Aus glukoplastischen Aminosäuren wird in der Leber (und zu einem geringen Anteil auch in der Niere) Glucose gebildet. Im Vergleich zu Kohlenhydraten und Fetten werden Aminosäuren jedoch nicht als Energieträger gespeichert. Durch den Abbau von Aminosäuren verliert der Körper in Form von Harnstoff und Ammoniak täglich ein Äquivalent von 70–100 g Eiweiß.

Das metabolische „Schicksal" einzelner Aminosäuren ist unterschiedlich. So werden z. B. 26% der mit der Nahrung aufgenommenen Leucinmenge in der Leber und den Darmzellen verstoffwechselt. Im Vergleich dazu sind dies 32 bzw. 39% des aufgenommenen Lysins bzw. Phenylalanins. Für Glutamin und Glutamat betragen die Werte 53–88%.

Nach einer Mahlzeit erscheinen die Aminosäuren zunächst im Blut der Portalvene. Das Aminosäuremuster entspricht dort der Zusammensetzung des Nahrungsproteins. Demgegenüber ist das Aminosäuremuster nach der Leberpassage in der Lebervene verändert. Im Vergleich zu den Konzentrationen im portalvenösen Blut finden sich hier höhere Konzentrationen an verzweigtkettigen Aminosäuren (Valin, Leucin, Isoleucin). Diese Aminosäuren machen nur 20% des Aminosäuregehalts des Nahrungseiweißes aus, aber 70% der Aminosäurekonzentration im lebervenösen Blut. Offensichtlich werden im Vergleich zu verzweigtkettigen Aminosäuren andere Aminosäuren (wie Phenylalanin und Tyrosin) von der Leber bevorzugt verstoffwechselt. Verzweigtkettige Aminosäuren werden demgegenüber

Tab. 14.12 Organspezifische und metabolische Funktionen ausgewählter Aminosäuren [14.8].

Organ	Aminosäuren	Produkt	Funktion
Darm	Glu, Asp, Gln	ATP	Energie
	Glu, Gly, Asp	Nukleinsäuren	Proliferation
	Cys, Glu, Gly	Glutathion	Antioxidans
Skelettmuskel	Gly, Arg, Met	Creatin	Energie
Nervensystem	Phe	Adrenalin	Transmitter
	Tyr	Serotonin	Transmitter
	Glu	Glutamat	Transmitter
	Arg	NO	Transmitter
Immunsystem	Glu, Asp, Gln	ATP	Energie
	Glu, Arg, Asp	unklar	Proliferation
Herz/Kreislauf	Arg	NO	Blutdruck-regulation

Glu = Glutamat; Asp = Asparagat; Gln = Glutamin; Gly = Glycin; Cys = Cystein; Arg = Arginin; Met = Methionin; Phe = Phenylalanin; Tyr = Tyrosin

mehr von der Muskulatur aufgenommen und verstoffwechselt. Sie werden dort transaminiert (zu Alanin oder Glutamat) in Proteine eingebaut oder oxidiert. Alanin und Glutamin wiederum werden nach Proteinabbau vom Muskel ins Blut abgegeben. Sie dienen dem Transfer von Aminosäuren und auch Kohlenstoffatomen vom Muskel zu Leber (Gluconeogenese, Harnstoffproduktion) und Darm (Proteinsynthese und -oxidation).

Stoffwechselfunktionen der Aminosäuren

Aminosäuren haben neben ihrer Rolle als Substrate der Proteinsynthese eine Reihe von physiologischen Funktionen im Stoffwechsel (➤ Tab. 14.12). Das C-Skelett der glukoplastischen Aminosäuren wie Alanin und Glycin kann in der Leber zu Glucose umgewandelt werden. Die Glucose steht wiederum dem Muskel als Substrat zur Verfügung. Sie wird dort zu Pyruvat abgebaut und kann entweder als Lactat oder (nach Übertragung einer Aminogruppe) wieder als Alanin ins Blut abgegeben werden. So entstehen Stoffwechselzyklen zwischen Muskel und Leber (Glucose-Lactat-Zyklus oder Cori-Zyklus; Glucose-Alanin-Zyklus oder Felig-Zyklus).

Tab. 14.13 Altersabhängiger Proteinbedarf nach Empfehlungen der UN (1985 FAO/WHO/UNU) für ausgewählte Altersgruppen, Schwangere und Stillende [14.8].

Gruppe	Alter [Jahre]	Täglicher Proteinbedarf [g/kgKG]
Säuglinge	0,3–0,5	1,47
	0,5–1,0	1,15
Kinder	3–4	1,09
	9–10	0,99
Jugendliche	13–14 (Mädchen)	0,94
	13–14 (Jungen)	0,97
Erwachsene	über 19	0,75
Schwangere (Zuschläge)	2. Trimenon	+6,0
	3. Trimenon	+11,0
Stillende (Zuschläge)	0–6 Monate	ca. +16,0
	6–12 Monate	+12,0

Empfehlungen zur Proteinaufnahme

Proteinbedarf ➤ Tab. 14.13 und ➤ Tab. 14.14 zeigen die empfohlene Eiweiß- und Aminosäureaufnahme für verschiedene Altersstufen. Die Angaben der internationalen Organisationen (FAO, WHO, UNU) beruhen auf Messungen der Stickstoffbilanz. Diese ergibt sich aus der Differenz von Stickstoffaufnahme und -verlusten (über Urin, Stuhl, Haut und Sekrete). Im Gleichgewicht entspricht die Aufnahme den Verlusten, der Körpereiweißbestand bleibt konstant. Für die Gruppe der Säuglinge sind die Empfehlungen an den Stickstoffgehalt der Muttermilch angelehnt. Der Eiweißbedarf ist bei Schwangeren (im letzten Trimenon) und stillenden Frauen erhöht. Hier ergibt sich der Mehrbedarf aus der Zunahme von Eiweiß in Fetus und Mutter bzw. aus dem Eiweißgehalt und der Menge der Muttermilch.

Der Bedarf an essenziellen Aminosäuren (➤ Tab. 14.14) ist definiert als die niedrigste Aufnahmemenge, welche eine ausgeglichene Stickstoffbilanz ermöglicht und die oxidativen Verluste kompensiert. Die Messung der Stickstoffbilanz hat methodisch einige Probleme (z. B. Sammelfehler, ausreichende Sammelperioden von mehr als 3 Tagen). Neuere methodische Ansätze erlauben die Untersuchung des Bedarfs einzelner Aminosäuren mit Tracern (mit stabilen Isotopen markierte Aminosäuren, z. B. ^{13}C-Lysin oder ^{15}N-Phenylanin). Diese Untersuchungen haben im Vergleich zur Erfassung der Stickstoffbilanz deutlich höhere Bedarfswerte für Erwachsene ergeben (➤ Tab. 14.14), die in zukünftige Empfehlungen der UN-Expertengruppe eingehen werden.

Einflussfaktoren Eiweiß- und Aminosäurebedarf werden von verschiedenen Faktoren beeinflusst (➤ Tab. 14.15). So besteht eine enge Beziehung zwischen Energieverbrauch und Eiweißumsatz. Sowohl die Proteinsynthese als auch der Proteinabbau verbrauchen Energie. Bezogen auf ein „mittleres" Nah-

Tab. 14.14 Bedarf an essenziellen Aminosäuren nach Schätzungen und aktuellen Empfehlungen des Massachusetts Institute of Technology (MIT) für Erwachsene bzw. der FAO/WHO/UNU (1985) für verschiedene Altersgruppen. Die Daten der FAO/WHO/UNU beruhen auf Messungen der Stickstoffbilanz. Die Werte des MIT sind von Umsatzmessungen mit markierten Aminosäuren abgeleitet. Angaben als Milligramm Aminosäure pro Gramm Proteinbedarf [14.8].

Aminosäure	Säuglinge	Kleinkinder	Kinder	Erwachsene	MIT 2000
Histidin	28	?	?	(8–12)	–
Isoleucin	70	31	28	10	23
Leucin	161	73	44	14	23
Lysin	103	64	44	12	30
Methionin + Cystin	58	28	22	13	13
Phenylalanin + Tyrosin	125	69	22	14	39
Threonin	87	37	28	7	15
Tryptophan	17	12,5	3,3	3,5	6
Valin	93	38	25	10	20

Tab. 14.15 Einflussfaktoren auf den Eiweiß- und Aminosäurebedarf.

Ernährung	Eiweißmenge, Aminosäurenzusammensetzung, Energieaufnahme
Konstitutionelle Faktoren	Alter, Geschlecht, Gene
Krankheiten	Infektion, Trauma, chronische Krankheiten, Medikamente
Umwelt	Klima, körperliche Aktivität

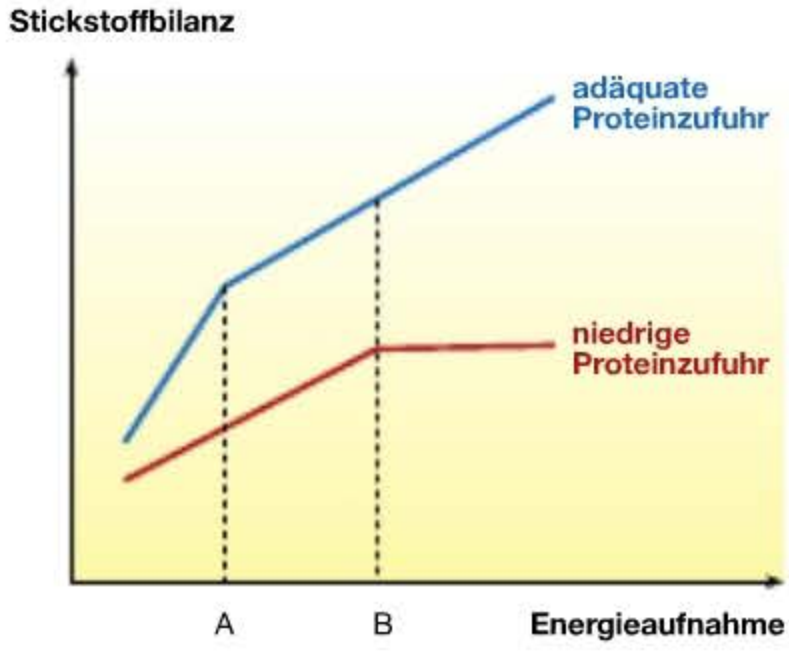


Abb. 14.19 Beziehung zwischen Stickstoffbilanz und Energieaufnahme. Eine steigende Energieaufnahme erhöht die Stickstoffretention. Dies wird besonders deutlich, wenn eine hohe Energieaufnahme (B) bei adäquater Proteinzufuhr mit einer niedrigen Energieaufnahme (A) verglichen wird.

rungsprotein werden bei dessen Verstoffwechselung 4 kJ/g Protein verbraucht. Die metabolischen „Kosten" für die Bildung von Peptidbindungen betragen etwa 15–20% des Ruheenergieverbrauchs. Weitere „Kosten" entstehen z. B. beim intrazellulären Transport von Aminosäuren. Eine eiweißreiche Ernährung ist also auch eine Belastung des Energiestoffwechsels (➤ Abb. 14.19). Die Energieaufnahme beeinflusst wiederum die Stickstoffverwertung: Bereits ein geringer Anstieg der Energieaufnahme verbessert die Stickstoffbilanz. Das trifft sowohl für eine hohe als auch für eine niedrige Eiweißzufuhr zu. Der Einfluss der beiden Faktoren ist unabhängig voneinander. Die Höhe der Eiweißzufuhr bestimmt dabei den quantitativen Effekt der Energieaufnahme. Ein Optimum der Verwertung wird erreicht, wenn sowohl die Energie- als auch die Eiweißaufnahme bedarfsdeckend sind. Eine Veränderung der Energieaufnahme von 4 kJ (1 kcal) bewirkt eine Veränderung der N-Retention von 2 mg.

Klinik Stickstoffbilanz bei Krankheiten

Bei Infektion, Trauma und chronischen Erkrankungen ist die Stickstoffausscheidung gesteigert und der Eiweißbedarf erhöht. Allerdings ist die zelluläre Verwertung von Aminosäuren in dieser Phase nur eingeschränkt und nicht optimal möglich. Auch eine hohe Eiweißaufnahme „kompensiert" nicht den von der Krankheit abhängigen gesteigerten Proteinabbau: Die Stickstoffbilanz des Körpers bleibt in der Regel negativ. Muskelmasse und somit körpereigenes Eiweiß gehen „verloren". Während der Rekonvaleszenz ist die Stickstoffretention des Körpers aus Nahrungseiweiß dagegen erhöht, die krankheitsabhängigen „Verluste" können so bei adäquater Ernährung wieder ausgeglichen werden.

14.5 Ernährung

Zur Orientierung

Der Nährstoffbedarf wird durch Faktoren wie Alter, Geschlecht, Erkrankungen, Energieaufnahme und körperliche Aktivität beeinflusst. Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr berücksichtigen sowohl den nutritiven (d. h. für den Erhalt der Stoffwechselhomöostase wichtigen) als auch den präventiven (vor Erkrankungen schützenden) Bedarf eines Menschen.

14.5.1 Nährstoffbedarf und Ernährungsempfehlungen

Nährstoffe

Die Nahrung deckt den Bedarf an Energie, Eiweiß und essenziellen Nährstoffen. Nährstoffe werden unterteilt in:

- **Makronährstoffe** (Kohlenhydrate, Fett, Eiweiß, Alkohol und Ballaststoffe) und
- **Mikronährstoffe** (Mineralstoffe, Spurenelemente und Vitamine).

Essenzielle Nährstoffe Essenzielle Nährstoffe sind Bestandteile von Lebensmitteln, welche nicht oder lediglich in zu geringen (d. h. nicht bedarfsgerechten) Mengen im menschlichen Organismus gebildet werden können. Sie sind notwendig für das Wachstum, den Stoffwechsel und die Reparatur von Gewebe. Zu den essenziellen Nährstoffen zählen neben Wasser, essenziellen Fett- und Aminosäuren auch anorganische Nährstoffe wie Calcium, Kalium, Jod, Eisen und Spurenelemente (➤ Tab. 14.17) sowie Vitamine (wasserlösliche und fettlösliche Vitamine; ➤ Tab. 14.16). Neben den essenziellen Nährstoffen gibt es **weitere Inhaltsstoffe** in Lebensmitteln (z. B. Ballaststoffe, Carotinoide und andere biologisch aktive Substanzen wie sekundäre Pflanzeninhaltsstoffe, z. B. Polyphenole, Bioflavonoide), deren Funktion und Bedarf teilweise noch nicht hinreichend bekannt ist, von denen aber angenommen wird, dass sie für den Erhalt der Gesundheit wesentlich sind.

Tab. 14.16 Vitamine. Funktion, klinische Zeichen des Mangels, Referenzwerte und mögliche Toxizität.

Vitamin	Funktion	Mangel	Referenzwert für die tägliche Zufuhr	Toxizität
Vitamin B_1 (Thiamin)	Coenzym	Beriberi, Wernicke-Enzephalopathie, Korsakow-Psychose bei Alkoholismus	1,0–1,3 mg	–
Vitamin B_2 (Riboflavin)	Vorstufe von FAD	Dermatitis, Glossitis, Cheilosis	1,2–1,5 mg	–
Vitamin B_6 (Pyridoxin)	Kofaktor	selten: neurologische Symptome. Cave: Medikamente wie Isoniazid wirken als Antagonisten	1,2–1,6 mg	> 500 mg/d neurotoxisch
Vitamin B_{12}	Coenzym, Methylgruppendonator	perniziöse Anämie, funikuläre Myelose	3,0 µg oder 0,28–0,43 µg/MJ	–
Folsäure	Methylgruppendonator	megaloblastäre Anämie, Neuralrohrdefekt, erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen und Kolonkarzinom	400 µg oder 38–58 µg/MJ	–
Vitamin C	Redoxstatus, Antioxidans	Skorbut	100 mg oder 9–14 mg/MJ	> 1 g/d Cave: Oxalatsteine
Niacin	Bestandteil von NAD und NADP	Pellagra	13–17 mg	bis 3 g/d Senkung des Cholesterinspiegels, über 3 g/d Organschäden (Haut, Leber)
Biotin	Coenzym	Dermatitis, Alopezie	30–60 µg	–
Pantothensäure	Bestandteil von Coenzym A	?	6 mg	–
Vitamin A	Synthese von Rhodopsin, Zellwachstum	Nachtblindheit, trockene Haut	0,8–1,1 mg RE[1] oder 0,09–0,12 mg/MJ	akut: Übelkeit, Kopfschmerz chronisch: Leberschäden
Vitamin D	Calcium- und Phosphatresorption	Osteomalazie, Rachitis	5–10 µg oder 0,5–1,4 µg/MJ	Hyperkalzämie
Vitamin E	Antioxidans	Störungen der ZNS-Entwicklung?	11–15 mg/TE[2]	–
Vitamin K	Synthese von Gerinnungsfaktoren (II, VII, IX, X)	Blutungsneigung	60–80 µg	?

[1]RE, Retinoläquivalent = 1 mg Retinol = 6 mg all-trans-β-Carotin = 12 mg andere Provitamin-A-Carotinoide = 1,15 mg all-trans-Retinylacetat = 1,83 mg all-trans-Retinylpalmitat; 1 RE = 0,3 µg Retinol
[2]TE, Tocopheroläquivalent = 1 mg RRR α-Tocopherol = 1,49 IE

Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr

MERKE

Die Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr umfassen Richtwerte, Schätzwerte und Empfehlungen.

Bei den **Richtwerten** (für Energie, Fett, Cholesterin, Kohlenhydrate, Ballaststoffe, Alkohol, Wasser, Fluorid) handelt es sich um den durchschnittlichen Bedarf einer Bevölkerungsgruppe. Den Richtwerten für die Aufnahme von Makronährstoffen liegt der Schutz vor Übergewicht und Stoffwechselerkrankungen zugrunde.

Die **Empfehlungen** für die essenziellen Nährstoffe (z. B. essenzielle Fettsäuren, essenzielle Aminosäuren, Vitamine und Spurenelemente) basieren in der Regel auf dem unter der Annahme einer Normalverteilung bestimmten durchschnittlichen Bedarf, welcher um das Zweifache der Standardabweichung (d. h. um etwa 30%) erhöht wird (➤ Tab. 14.14, ➤ Tab. 14.16 und ➤ Tab. 14.17). Bei den Angaben wird die Bioverfügbarkeit einzelner Nährstoffe bereits berücksichtigt. Die Empfehlungen sichern den Nährstoffbedarf von 98% der Bevölkerung. Da einige Vitamine Kofaktoren des Energiestoffwechsels sind (z. B. Thiamin, Riboflavin, Niacin), werden für sie auf die Energiezufuhr bezogene Referenzwerte angegeben.

Bei einer Reihe von Nährstoffen (ω-3-Fettsäuren, Vitamin E, Vitamin K, β-Carotin, Biotin, Pantothensäure und einige Spurenelemente wie z. B. Chrom) ist der genaue Bedarf unbekannt. Deshalb werden für diese Nährstoffe lediglich **Schätzwerte** angegeben.

Geltungsbereich und Anwendung von Referenzwerten Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr sind eine Orientierung, sie werden für die Beurteilung der „Qualität" der Ernährung sowie für die gesundheitliche Bewertung und Kennzeichnung von Lebensmitteln benutzt. Sie sind auch Grundlage von Ernäh-

Tab. 14.17 Mineralstoffe und Spurenelemente. Funktion, klinische Zeichen des Mangels, Referenzwerte und mögliche Toxizität.

Mineralstoff/ Spurenelement	Funktion	Mangel	Referenzwert für die tägliche Zufuhr	Toxizität
Calcium	Knochenmineralisierung, elektromechanische Kopplung, Second Messenger	Osteoporose, neuromuskuläre Übererregbarkeit	100–1200 mg oder 94–145 mg/MJ	Milch-Alkali-Syndrom
Chlorid	Zell-pH, extrazelluläres Anion	?	830 mg	
Phosphor	Knochen- und Zahnmineralisierung	Osteoporose, Hypophosphatämie	700–1250 mg	?
Kalium	Membranpotenzial	Arrhythmie	200 mg	Azidose, Herzstillstand
Natrium	Membranpotenzial, Extrazellulärraum	Hypotonie, Hypovolämie	550 mg	Hypertonie, Hypervolämie
Magnesium	Kofaktor, Mineralisierung, neuromuskuläre Übertragung	Übererregbarkeit	300–400 mg	? Diarrhö, Muskellähmung
Eisen	Sauerstofftransport	Anämie	10–15 mg	Eisenüberladung, Leber-, Pankreas- und Herzmuskelschäden
Zink	Enzymbestandteil, Immunsystem	Wachstumsstörung, Abwehrschwäche, Hautläsionen	7–10 mg	? Magen-Darm-Störungen, Wechselwirkung mit Eisen- und Kupferstoffwechsel
Jod	Schilddrüsenhormone	Struma	180–200 µg oder 19–26 µg/MJ	Jodintoxikation, Hyperthyreose, Jodakne
Selen	Bestandteil von Enzymsystemen wie Glutathionperoxidase, Deiodase	Kardiomyopathie	30–70 µg	?
Fluorid	Knochen- und Zahnmineralisierung	?	2,9–3,8 mg	Zahnfluorose, Skelettfluorose
Kupfer	Bestandteil von Metalloenzymen	Anämie	1,0–1,5 mg	Morbus Wilson
Mangan	Bestandteil von Metalloenzymen	?	2,0–5,0 mg	?
Chrom	Glucosetoleranz	Hyperglykämie, Ataxie	30–100 µg	?
Molybdän	Bestandteil von Oxidase	Stoffwechsel schwefelhaltiger Aminosäuren und Glucose	50–100 µg	?

rungsempfehlungen (z. B. der Deutschen Gesellschaft für Ernährung, DGE).

Referenzwerte gelten für Gesunde. Für kranke Menschen und auch spezielle physiologische Situationen gelten spezielle Ernährungsempfehlungen. Gegebenenfalls sind auch ernährungsmedizinische, d. h. diätetische Maßnahmen notwendig, um die Ernährung auf den jeweils veränderten Bedarf abzustimmen. Referenzwerte berücksichtigen den nutritiven (für den Erhalt der Stoffwechselhomöostase notwendigen) und den „gesundheitlichen" (präventiven) Bedarf eines Menschen.

Bedarfsdefinitionen Der **minimale Bedarf** eines Nährstoffes ist die niedrigste Menge, welche erforderlich ist, um einen Mangel zu verhüten. Der **basale Bedarf** resultiert aus den für Wachstum und den Erhalt der Körperfunktionen notwendigen Nährstoffmengen. Zum Auffüllen der Nährstoffspeicher sind höhere Mengen notwendig **(„Speicherbedarf").** Der basale Bedarf kann unter physiologischen Umständen (z. B. in der Schwangerschaft oder bei hoher körperlicher Aktivität) oder während schwerer Erkrankungen erhöht sein **(„Mehrbedarf").**

Der Nährstoffbedarf ist eine dynamische Kenngröße. Er wird von vielen Faktoren beeinflusst (z. B. Alter, Geschlecht, Ernährung, Ernährungszustand, körperliche Arbeit und Aktivität, Klima). Zur Prävention von chronischen Krankheiten (wie z. B. der Atherosklerose) werden für einige Nährstoffe (z. B. Antioxidanzien wie Vitamin E, Vitamin C, β-Carotin, Selen) im Vergleich zum **„nutritiven Bedarf"** höhere Nährstoffmengen empfohlen. Einzelne Nährstoffe (z. B. ω-3-Fettsäuren) sind in hohen (d. h. den Bedarf weit überschreitenden) Dosierungen auch therapeutisch wirksam. So liegt

z. B. der **„therapeutische Bedarf"** (d. h. eine bei Kranken therapeutisch wirksame Menge) an ω-3-Fettsäuren zwischen 3 und 15 g/d, während deren nutritiver Bedarf nur 0,5–1 g/d beträgt. In der „therapeutischen" Dosierung senken ω-3-Fettsäuren den Blutdruck, den Triglyceridspiegel im Serum und auch die Entzündungsaktivität (z. B. bei chronisch entzündlichen Erkrankungen wie Rheuma oder Morbus Crohn). Mit Ausnahme von Vitamin A liegt der **toxische Bereich** für Nährstoffe deutlich über dem nutritiven Bedarf (➤ Tab. 14.16 und ➤ Tab. 14.17).

Einzelempfehlungen

Energiezufuhr Der Richtwert der Energiezufuhr gilt für normalgewichtige Personen. Er beträgt z. B. für einen Mann (Alter 25–51 Jahre, Größe 176 cm, Gewicht 74 kg) 12,0 MJ/d (2900 kcal/d) bzw. für eine gleichaltrige Frau (Größe 164 cm, Gewicht 59 kg) 10,0 MJ/d (2300 kcal/d). Der Energiebedarf sinkt im Alter. Er wird wesentlich durch die Körperzusammensetzung und das Ausmaß an körperlicher Aktivität bestimmt. Der Energiebedarf verschiedener Altersgruppen sowie schwangerer und stillender Frauen ist unterschiedlich.

MERKE

Eine „gesunde Ernährung" enthält bis zu 55% der Nahrungsenergie als Kohlenhydrate, 30–35% als Fett und 10–15% als Eiweiß.

Kohlenhydrate und Fette Mit der mitteleuropäischen Ernährung nehmen wir 250–300 g Kohlenhydrate auf. Davon sind ca. 66% Polysaccharide (65% Stärke, 0,5% Glykogen, 31% Disaccharide [25% Saccharose, 6% Lactose]) und 3% Monosaccharide (Fructose und Glucose). Die „gesunde Ernährung" ist isokalorisch sowie fett- und cholesterinarm (< 30 Energieprozent, < 300 mg/d).

MERKE

Jeweils ein Drittel der Nahrungsfette sollten gesättigte, einfach ungesättigte und mehrfach ungesättigte Fettsäuren sein.

Die Zufuhr an einfach ungesättigten Fettsäuren kann bis zu 15% der Nahrungsenergie betragen, während die mehrfach ungesättigten und auch die gesättigten Fettsäuren auf 7,5% reduziert werden können.

Proteine Unter Berücksichtigung individueller Schwankungen und Unterschiede in der Verdaulichkeit beträgt die für einen Erwachsenen empfohlene „iso-nitrogene" (d. h. für den Erhalt des Körpereiweißbestandes ausreichende) Proteinzufuhr 0,8 g/kgKG täglich. Das „Bilanz-Minimum" liegt bei 30 bis 40 g Eiweiß täglich. Nahrungseiweiß wird nach seiner Herkunft (tierische oder pflanzliche Eiweiße) und seiner Aminosäurezusammensetzung beurteilt. Bei unserer heutigen Ernährungsweise werden etwa 60–70% der Nahrungseiweiße als tierische Eiweiße aufgenommen. In ärmeren Ländern werden überwiegend pflanzliche Proteine aufgenommen (bis zu 80% der Eiweißaufnahme).

Nicht alle Eiweiße können den physiologischen Bedarf an Stickstoff decken. Die Konzentration, das Verhältnis und die Verfügbarkeit an essenziellen Aminosäuren bestimmen die biologische Wertigkeit. Diese kann durch Mischung von Nahrungseiweißen (z. B. im Rahmen der Kartoffel-Ei-Diät bei Patienten mit Niereninsuffizienz) erhöht werden. Am ehesten werden Lysin, die schwefelhaltigen Aminosäuren (Methionin, Cystein), Tryptophan und Threonin zu wenig mit der Nahrung aufgenommen.

Wasserzufuhr Wasser ist der quantitativ wichtigste essenzielle Nährstoff. Der Wassergehalt eines 70 kg schweren Mannes beträgt etwa 42–45 l oder 0,6–0,65 l/kgKG (s. a. ➤ Kap. 12.1). Der tägliche Wasserumsatz beträgt beim Erwachsenen ca. 6% des Körperwassers, bei einem Säugling ca. 20% (s. a. ➤ Kap. 12.2). Die Gesamtzufuhr an Wasser sollte beim Erwachsenen 250 ml/MJ Energieaufnahme (1 ml/kcal) und beim Säugling 360 ml/MJ (15 ml/kcal) betragen. Bei einem jungen Erwachsenen stammen unter mitteleuropäischen klimatischen Bedingungen 1410 ml aus Getränken, 860 ml aus der festen Nahrung und 330 ml aus der Oxidation (Verbrennung) von Makronährstoffen. Die Gesamtwasseraufnahme beträgt 2600 ml/d (oder 35 ml/kgKG/d).

Ballaststoffe Unter Ballaststoffen werden Bestandteile pflanzlicher Nahrung (z. B. unverdauliche Kohlenhydrate wie Cellulose, Pektin, resistente Stärke, nicht verdauliche Oligosaccharide) zusammengefasst, welche im Dünndarm nicht abgebaut werden können. Ballaststoffe werden im Dickdarm bakteriell fermentiert und zu kurzkettigen Fettsäuren (Acetat, Butyrat, Propionat) abgebaut. Diese werden von Kolonozyten verstoffwechselt oder gelangen nach Resorption über das Mesenterialsystem zur Leber, wo sie abgebaut (d. h. überwiegend oxidiert) werden. Ballaststoffe schützen vor Erkrankungen wie Obstipation, Divertikulose und Kolonkarzinom. Darüber hinaus vermindern sie den Blutzuckerspiegel und die Plasmacholesterinkonzentration. Der Richtwert für die Ballaststoffaufnahme beträgt 30 g/d oder, bezogen auf die Energieaufnahme, 3 g/MJ (12,5 g/1000 kcal).

Vitamine und Mineralstoffe Die Referenzwerte für Vitamine, Mineralstoffe und Spurenelemente sind in ➤ Tab. 14.16 bzw. ➤ Tab. 14.17 angegeben. Dort finden sich auch Hinweise zur jeweiligen Funktion, klinische Zeichen des Mangels und eine eventuell mögliche Toxizität.

14.5.2 „Gesunde Ernährung": praktische Aspekte

Präventive Wirkung von Ernährung „Gesunde Ernährung" schützt vor ernährungsabhängigen Erkrankungen wie Herz-Kreislauf-Erkrankungen, metabolischem Syndrom, Diabetes mellitus Typ 2, Fettstoffwechselstörungen, Gicht, Osteoporose, Struma, Karies, Lebererkrankungen und verschiedenen Tumoren wie z. B. dem Kolonkarzinom. Der Anteil der Ernährung an den Ursachen dieser Erkrankungen ist unterschiedlich hoch. Er beträgt z. B. bei gastrointestinalen Tumoren (wie Magen-

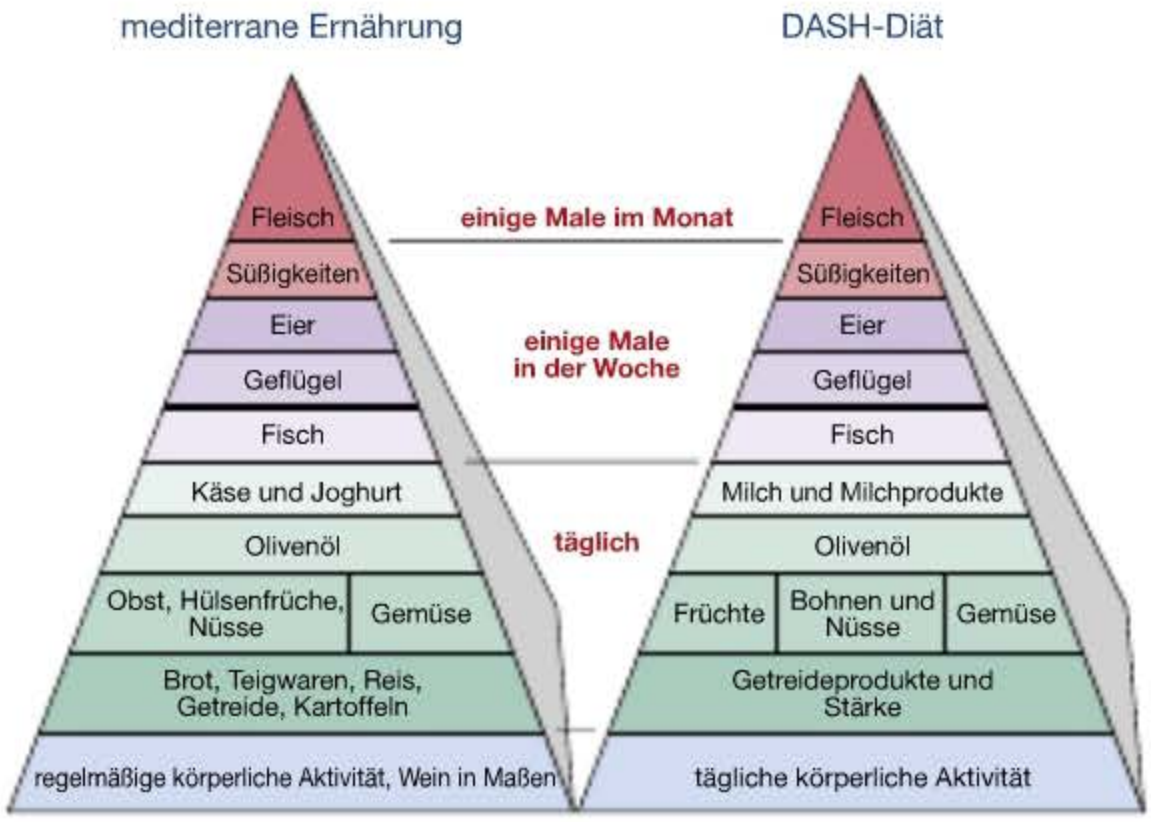


Abb. 14.20 Lebensmittelauswahl bei einer „gesunden Ernährung" an den Beispielen der mediterranen Ernährung und der DASH-Diät. Die Pyramidenform bedeutet, dass die als Basis empfohlenen Produkte häufig, die in der Spitze dargestellten Lebensmittel dagegen selten verzehrt werden sollten. Regelmäßige körperliche Aktivität ist die Basis einer gesunden Lebensweise.

Tab. 14.18 Mediterrane Ernährung. Lebensmittel-Verzehrmengen einer traditionell mediterranen Ernährungsweise bei einer Kalorienmenge von 10,5 MJ/d (2500 kcal; Männer) bzw. 8,4 MJ/d (2000 kcal; Frauen) [14.2].

Produkt	Männer	Frauen
Hoher Verzehr		
Gemüse	> 303 g/d	> 248 g/d
Obst	> 249 g/d	> 216 g/d
Hülsenfrüchte	> 60 g/d	> 49 g/d
Zerealien	> 291 g/d	> 248 g/d
Fett	hoher Anteil einfach ungesättigter Fettsäuren durch Verwendung von Olivenöl	
Mäßiger Verzehr		
Fleisch/Wurstwaren	< 109 g/d	< 91 g/d
Milch/Milchprodukte	< 201 g/d	< 194 g/d
Alkohol	< 10 g/d	< 10 g/d

oder Kolonkarzinom) etwa 35%. Bei Adipositas und Diabetes mellitus Typ 2 erklärt die Ernährung etwa 50% der Fälle.

MERKE

Einzelne Nährstoffe und auch die Summe aller Nährstoffe in einer Ernährung schützen die Gesundheit, helfen Krankheiten zu vermeiden und tragen zur Langlebigkeit bei.

Mediterrane Ernährung Die mediterrane Ernährung ist eine wissenschaftlich validierte und gesunde Ernährungsform. Das Konzept beschreibt die Mitte der 60er-Jahre im Süden von Kreta praktizierten Ernährungsgewohnheiten. Zu dieser Zeit waren im Vergleich zahlreicher europäischer und auch außereuropäischer Länder auf Kreta die niedrigste Prävalenz an chronischen Erkrankungen und die längste Lebenserwartung beobachtet worden. Dieses Phänomen wird durch den mediterranen Lebensstil und somit anteilig auch durch die Ernährung erklärt. Die mediterrane Ernährung besteht überwiegend aus pflanzlichen Lebensmitteln. Olivenöl ist die hauptsächliche Fettquelle. Die Ernährung enthält wenig gesättigte Fettsäuren und viele protektive Faktoren wie Vitamin E, Flavonoide und Carotinoide. In der Praxis bedeutet die mediterrane Ernährung z. B. die Aufnahme erheblicher Mengen an Obst (> 400 g/d) und Gemüse (> 500 g/d; ➤ Abb. 14.20, ➤ Tab. 14.18). Diese Ernährungsform ist auch zur Behandlung des Metabolischen Syndroms und für Patienten nach einem Herzinfarkt in der Sekundärprävention wirksam.

DASH-Diät Ein alternatives, aber sehr ähnliches Ernährungskonzept ist die DASH-Diät („dietary approach to stop hypertension"). Es handelt sich um ein wissenschaftlich validiertes Konzept, welches in kontrollierten Studien zur Blutdrucksenkung eingesetzt und als wirksam befunden wurde.

➤ Abb. 14.20 gibt praktische Hinweise für die Lebensmittelauswahl und den Lebensstil bei mediterraner Ernährung und DASH-Diät.

14.5.3 Diäten

Diätformen

Diäten sind spezielle Kostformen, die die bei Kranken veränderten Bedürfnisse berücksichtigen und mögliche Störungen der Verdauung und/oder des Stoffwechsels kompensieren helfen. Rationale Diäten sind wissenschaftlich begründet, d. h. evidenzbasiert. Diäten werden eingeteilt in:

- energiedefinierte Diäten,
- Eiweiß-Elektrolyt-definierte Diäten,
- Sonderdiäten.

Zu den energiedefinierten Diäten gehören die Reduktionsdiäten (verminderte Energiemenge), lipidsenkende Diäten (z. B. „fettarme Diäten" zur Senkung des Cholesterinspiegels) und purinarme Diäten (zur Verminderung des Harnsäurespiegels).

Eiweiß- und/oder elektrolytbeschränkende Diäten sind geeignet für Patienten mit einer gestörten Eiweißtoleranz (z. B. bei Niereninsuffizienz) bzw. bei Wassereinlagerung (Ödeme) und arterieller Hypertonie. Sonderdiäten umfassen z. B. Diäten bei Verdauungsstörungen (Maldigestion, Malabsorption, z. B. lactosefreie Diäten bei Lactase-Mangel) oder auch Diäten für Patienten mit angeborenen Stoffwechselerkrankungen (z. B. phenylalaninarme Diäten bei Patienten mit einer Phenylketonurie).

Beispiel einer Reduktionsdiät

Fallbeispiel Ein 30 Jahre alter Patient wiegt bei einer Größe von 1,80 m 100 kg. Daraus errechnet sich ein BMI von 31 kg/m^2. Die Fettmasse beträgt 35% des Körpergewichts, der Bauchumfang 104 cm. Es besteht eine Adipositas Grad 1 mit hohem gesundheitlichem Risiko (➤ Tab. 14.1). Der Ruheenergieverbrauch beträgt 6,9 MJ/d (1660 kcal/d). Dies entspricht bei einem PAL-Wert von 1,4 einem 24-Stunden-Energieverbrauch von 9,7 MJ/d (2320 kcal/d).

Zur Gewichtsreduktion bekommt der Patient eine Formuladiät („very low energy diet") zum vollständigen Ersatz von Mahlzeiten. Diese enthält pro Tag 80 g Kohlenhydrate (1,36 MJ), 50 g Eiweiß (0,95 MJ) und 3 g Fett (0,11 MJ). Die gesamte Energieaufnahme beträgt damit 2,4 MJ/d (574 kcal/d).

Das tägliche Energiedefizit (Energieverbrauch – Energieaufnahme = 9,7 MJ/d – 2,4 MJ/d) beträgt 7,3 MJ. Dieses Defizit muss nun aus den körpereigenen Ressourcen (d. h. den Energiespeichern) gedeckt werden. Unter der Annahme eines gleichbleibenden Energieverbrauchs beträgt das kumulative Energiedefizit 51,1 MJ/Woche. Innerhalb von 2 Wochen ist die Energiebilanz mit 102,2 MJ negativ. Unter der Annahme eines Energieäquivalents von 31,4 MJ/kgKG wird der Patient in diesem Zeitraum 3,2 kg abnehmen (102,2 MJ : 31,4 MJ/kg). Tatsächlich verliert der Patient in 2 Wochen 3 kg.

Rechnerische Grundlagen zur Reduktionsdiät Die Gewichtsabnahme des Patienten wird durch die Substratbilanzen erklärt. Der Bedarf der essenziell glucoseverbrauchenden Organe (z. B. des Gehirns) beträgt 120 g/d. Kumulativ werden in 2 Wochen 1680 g (120 g/d × 14 Tage) Glucose verbraucht. Die „Reserve-Kohlenhydrate" des Körpers (Glykogenspeicher in Leber und Muskel) betragen 400 g. Über den Zeitraum von 2 Wochen werden durch die Formuladiät 1120 g Kohlenhydrate (80 g/d × 14 Tage) zugeführt. Das Defizit beträgt also 1680 g – (400 g + 1120 g) = 160 g Kohlenhydrate. Das Kohlenhydratdefizit wird durch die Neubildung von Glucose (Gluconeogenese aus Glycerin, Lactat und glukoplastischen Aminosäuren) gedeckt. 1 mol (862 g) Triglyceride enthält 1 mol Glycerin. Aus 2 mol Glycerin kann 1 mol Glucose gebildet werden. Aus dem Glycerinanteil von 1 mol (862 g) Triglyceriden entstehen also 0,5 mol (90 g) Glucose. Der „Nutzen" ist somit 90 g/862 g × Fettmenge (F). Die Berechnung der Gluconeogenese aus Protein (P) ist schwieriger, da nur die Hälfte des Eiweißes mobilisiert wird und auch nur etwa die Hälfte der Aminosäuren (d. h. die glukoplastischen Aminosäuren) zu Glucose umgewandelt werden kann. Der Gewinn wäre theoretisch also P/4 [g] Glucose. Angesichts des „Kohlenhydratdefizits" von 160 g ergibt sich für die Gluconeogenese aus Fetten und Eiweißen folgende Berechnungsformel:

$$(1)\ P/4\ [g] + (90\ g/862\ g) \times F\ [g] = 160\ g$$

Aus den Substratbilanzen kann nun eine differenzierte Energiebilanz berechnet werden. Durch den Abbau von 400 g Glykogen werden 6,8 MJ (400 g × 17 kJ/g) mobilisiert. Durch den Abbau von Fett würden 38 kJ/g und durch den Abbau von Eiweiß 19 kJ/g entstehen. Angesichts des gesamten Energiedefizits von 51,1 MJ/2 Wochen ergibt sich:

$$(2)\ 6{,}8\ MJ + 0{,}038\ MJ/g\ Fett + 0{,}019\ MJ/g\ Protein = 51{,}1\ MJ$$

Durch Kombination der Formeln (1) und (2) errechnet sich ein Bedarf von 800 g Eiweiß und 400 g Fett. Durch die Formuladiät werden in 2 Wochen 42 g Fett und 700 g Eiweiß zugeführt. Die Negativbilanz beträgt also 100 g Eiweiß und 800 g Fett. Daraus erklärt sich der Gewichtsverlust durch die Reduktionsdiät wie folgt:

- aus Glykogen (400 g) und Wasser (1200 g) = 1600 g (Glykogen liegt in hydratisierter Form vor; auf 1 Molekül Glykogen kommen 3 Moleküle Wasser, die „Speicherkapazität" für Glykogen ist schon aus diesem Grunde begrenzt),
- aus Eiweiß 100 g (bei einem Eiweißgehalt der FFM von 20%) = 500 g,
- aus Fett 800 g.

Es ist offensichtlich, dass die Diät den Eiweißbestand des Körpers nicht vollständig erhalten kann. Diese Summe von 2,9 kg entspricht fast genau dem im obigen Fallbeispiel tatsächlich beobachteten Gewichtsverlust von 3 kg.

ZUSAMMENFASSUNG

Ernährungszustand

Der Body-Mass-Index (BMI, Gewicht in kg/Quadrat der Größe in Meter) erlaubt die Beurteilung des Ernährungszustandes. Mit steigendem BMI nimmt der Fettanteil des Körpers zu. Dies bestimmt das gesundheitliche Risiko, welches besonders bei einer bauchbetonten Fettverteilung erhöht ist. Die Messung der Körperzusammensetzung ermöglicht eine genaue Charakterisierung des Ernährungszustandes. Diagnostische Bedeutung haben Fettmasse, fettfreie Masse, die metabolisch aktive Körperzellmasse, der Knochenmineralgehalt sowie das intra- und extrazelluläre Körperwasser.

Energieverbrauch

Aufgrund der metabolisch unterschiedlich aktiven Körperkompartimente bestimmt die Körperzusammensetzung den Energieverbrauch des Körpers. 90% der zellulären Energie entstehen durch die Atmungskette im Mitochondrium mithilfe der ATP-Synthase, welche durch einen elektrochemischen Protonengradienten angetrieben wird. Eine Entkoppelung des Protonentransports von der ATP-Synthese ist durch spezielle Entkoppelungsproteine (UCP) möglich und resultiert in einer geringeren Effizienz des Stoffwechsels (höherer Energieverlust durch Wärmeproduktion). Die einzelnen Komponenten des täglichen Energieverbrauchs sind der Ruheenergieverbrauch (REE), die nahrungsinduzierte Thermogenese und der Energieverbrauch bei körperlicher Aktivität. Der REE erklärt 50–75% des tägli-

chen Gesamtenergieverbrauchs. Seine wichtigsten Bestimmungsfaktoren sind die metabolisch aktive Körpermasse, Alter, Geschlecht und die Schilddrüsenhormone. Eine Schätzung des REE ist anhand von Gewicht, Größe, Alter und Geschlecht möglich. Der REE wird mit der direkten Kalorimetrie bestimmt, indem die Wärmeabgabe gemessen wird, oder mit indirekter Kalorimetrie, d. h. durch Messung der Wärmeproduktion, die anhand des Sauerstoffverbrauchs und der Kohlendioxidproduktion berechnet wird. Die Kenntnis der stöchiometrischen Beziehungen zwischen Substratverbrennung und O_2-Verbrauch bzw. CO_2-Produktion ermöglicht darüber hinaus die Bestimmung der jeweiligen Substratoxidationsraten. Dieses Prinzip wird auch für die Bestimmung des 24-Stunden-Energieverbrauchs mit doppelt markiertem Wasser (Doubly-Labeled-Water) angewendet. Körperliche Aktivität kann mithilfe von 24-Stunden-Herzfrequenzmessungen oder Bewegungs- bzw. Beschleunigungsmessgeräten erfasst werden.

Regulation der Energiebilanz

Energieaufnahme und Energieverbrauch unterliegen zahlreichen endokrinen und neuronalen Regulationsmechanismen. Diese bestimmen in ihrer Summe die Energiebilanz. Veränderungen der Körperzusammensetzung bewirken eine langfristige Anpassung an eine positive oder negative Energiebilanz. Durch Zu- oder Abnahme der metabolisch aktiven Körpermasse wird der Energieverbrauch der Energieaufnahme angepasst und ein neues Gleichgewicht erreicht. Starke Veränderungen der Energiebilanz, z. B. durch eine sehr hohe oder sehr geringe Energiezufuhr, führen zu Störungen der hormonellen Regelkreise, die dem langfristigen Erfolg einer Gewichtszu- oder -abnahme entgegenstehen können.

Substratstoffwechsel

Das Verhältnis von oxidativem und nichtoxidativem Substratstoffwechsel ist für die einzelnen Makronährstoffe (Kohlenhydrate, Fette, Eiweiß, Alkohol) unterschiedlich und bestimmt die jeweilige Substratbilanz. Die „oxidative Kapazität" ist für Glucose und Eiweiß höher als für Nahrungsfette, welche daher postprandial überwiegend gespeichert werden. Die Energiespeicher des Körpers in Form von Kohlenhydraten sind klein, für Fette sind sie am größten. Die Speicher werden „fein" reguliert. Veränderungen des Körpergewichts (z. B. 5 kg Gewichtszunahme in einem Jahr) sind Folge nur geringer Abweichungen der Energiebilanz (z. B. 50–100 kcal/d).

Der postprandiale Anstieg des Plasmaglucosespiegels wird durch Art und Menge der Nahrungskohlenhydrate und deren Verstoffwechselung bestimmt. Der postprandiale Anstieg des Insulinspiegels hemmt die Gluconeogenese der Leber und steigert sowohl die Glucoseoxidation im Fettgewebe als auch die Glucoseoxidation und Glykogensynthese in der Muskulatur.

Nahrungsfette gelangen als langkettige Fettsäuren in Form von Chylomikronen zunächst in die Lymphe. Mittel- und kurzkettige Fettsäuren werden dagegen direkt ins Pfortaderblut abgegeben. Endogene (d. h. dem Stoffwechsel des Körpers entstammende) Lipide haben unterschiedliche Halbwertszeiten und befinden sich im Serum in einem ständigen Austausch zwischen den Lipidfraktionen. Eine hochkalorische und fettreiche Ernährung erhöht die Produktion endogener Lipide und verringert gleichzeitig die Zahl der hepatozellulären LDL-Rezeptoren. Die zelluläre Cholesterinaufnahme wird auch über die intrazelluläre Cholesterinsynthese reguliert: Wird die Cholesterinsynthese medikamentös gehemmt, steigt die Cholesterinaufnahme in die Zellen, und der LDL-Spiegel sinkt. Mehrfach ungesättigte Fettsäuren erniedrigen sowohl den HDL- als auch den LDL-Spiegel, einfach ungesättigte Fettsäuren sind demgegenüber „HDL-neutral".

Aminosäuren sind Substrate der Proteinsynthese und haben außerdem eine Reihe physiologischer Funktionen. Während die verzweigtkettigen Aminosäuren bevorzugt von der Muskulatur aufgenommen werden, verstoffwechselt vor allem die Leber die anderen Aminosäuren. Die Aminosäuren Alanin und Glutamin werden nach Proteinabbau im Muskel vom Blut abgegeben und dienen dem Transport von Aminogruppen und Kohlenstoffatomen vom Muskel zur Leber. Weitere Stoffwechselzyklen zwischen Muskel und Leber sind der Glucose-Lactat- und der Glucose-Alanin-Zyklus.

Von 20 proteinogenen Aminosäuren sind 8 essenziell. Als „konditional essenziell" werden Aminosäuren bezeichnet, welche z. B. in der frühen Kindheit oder bei schweren Erkrankungen vom Körper nicht oder nicht ausreichend gebildet werden.

Ernährung

Der minimale Bedarf eines Nährstoffs ist die niedrigste Menge, welche erforderlich ist, um einen Mangel zu verhüten. Der basale Bedarf resultiert aus dem für Wachstum und Erhalt der Körperfunktionen notwendigen Nährstoffmengen. Beispielsweise ist der Bedarf an essenziellen Aminosäuren definiert als die niedrigste Aufnahmemenge, welche eine ausgeglichene Stickstoffbilanz ermöglicht. Der Bedarf wird durch verschiedene Faktoren (z. B. Alter, Geschlecht, Erkrankungen, Energieaufnahme und körperliche Aktivität) beeinflusst. Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr umfassen Richtwerte, Schätzwerte und Empfehlungen. Sie dienen der Beurteilung der gesundheitlichen Qualität von Lebensmitteln und der Ernährung und berücksichtigen sowohl den nutritiven (d. h. für den Erhalt der Stoffwechselhomöostase notwendigen) als auch den präventiven (d. h. den vor Krankheit schützenden) Bedarf eines Menschen.

170 IMPP-Fragen

KAPITEL

15 Wärmehaushalt und Temperaturregulation

H. C. Gunga

15.1 Wärmehaushalt 615
15.1.1 Wärmegleichgewicht 616
15.1.2 Hitze- und Kältebelastung 620
15.1.3 Wärmetransport 621

15.2 Temperaturregulation 626
15.2.1 Regelsystem und Regelkreis 626
15.2.2 Zyklische Änderungen der Körpertemperaturen und hormonelle Einflüsse 628
15.2.3 Temperaturakklimatisation und -adaptation .. 629
15.2.4 Spezielle Temperaturregulation 632

15.3 Störungen des Wärmehaushalts und der Temperaturregulation 635

Der Autor dankt dem langjährigen Betreuer dieses Kapitels, Prof. Dr. F. W. Klußmann, auf dessen Konzeption die vorliegende Überarbeitung aufbaut.

Kasuistik

Im Sommer 2002 unternahmen 3 Studenten eine Kanufahrt in einem schmalen Gebirgsbach (Wassertemperatur ungefähr 10 °C) in den österreichischen Alpen (Tirol). An einem Hindernis im Bachverlauf kenterte eine 19 Jahre alte Studentin mit ihrem Kanu und wurde unter Wasser gedrückt. Sie war nicht in der Lage, sich aus eigenen Kräften aus dieser Situation zu befreien, und obwohl ihre Kommilitonen so schnell wie möglich zur Unfallstelle zurückkehrten und sich aus Leibeskräften um die Studentin bemühten, dauerte es 15 Minuten, bis sie sie aus ihrer Lage befreien konnten. Weitere Minuten vergingen, bis der erste Arzt die Unglücksstelle erreichte. Zu diesem Zeitpunkt war die Studentin asystolisch und stark hypotherm (die tympanale Temperatur lag bei 27 °C). Ihre Pupillen waren weit und zeigten keine Lichtreaktion. Die sofort eingeleitete kardiopulmonale Reanimation blieb auch nach Gabe von 2 mg Adrenalin erfolglos. Weitere 20 Minuten später traf der Rettungshubschrauber ein. Der Arzt im Rettungshubschrauber gab zusätzlich 40 IE Vasopressin. Daraufhin kehrte der Sinusrhythmus sofort zurück, und die Patientin konnte in ein nahe gelegenes Krankenhaus geflogen werden. Dort betrug der arterielle Blutdruck bei der Aufnahme 140/69 mmHg, die Herzfrequenz lag bei 50 Schlägen/min, die Pupillen waren nach wie vor weit und reagierten nicht auf Licht. Der arterielle pH-Wert lag bei 6,49, die Blasentemperatur wurde mit 25,9 °C gemessen. Es wurde sofort mit aktiver externer Erwärmung begonnen (konvektive Erwärmung). Hiernach wurde die Patientin auf eine Intensivstation verlegt.

Obwohl die Studentin erfolgreich wiedererwärmt werden konnte, verstarb sie 15 Stunden später an den Folgen eines Herz-Kreislauf-Versagens, verbunden mit massiven gastrointestinalen Blutungen sowie zunehmenden Ödemen in den Lungen und im Gehirn [15.1].

15.1 Wärmehaushalt

Zur Orientierung

Der Mensch gehört zu den endothermen Organismen, die im Gegensatz zu ektothermen (wechselwarmen) Tieren nicht von der Umgebungstemperatur abhängig sind. Endotherme Organismen haben einen hohen Energieumsatz und können ihre Körpertemperatur innerhalb eines weiten Bereichs unterschiedlicher Umgebungstemperaturen konstant halten.

Um Wärmeverluste in kalter Umgebung auszugleichen, kann durch willkürliche Muskeltätigkeit oder durch Kältezittern die Wärmebildung gesteigert werden. Bei Neugeborenen kommt die zitterfreie Wärmebildung im braunen Fettgewebe hinzu. Unter Ruhebedingungen bei moderater Außentemperatur überwiegen die Wärmeverluste durch Strahlung. In warmer Umgebung oder bei starker Wärmebildung (körperliche Arbeit) muss der Körper überschüssige Wärme an die Umgebung abführen. Hierbei ist der Organismus auf die Verdunstung von Schweiß angewiesen.

Im Körperkern (Schädel-, Brust-, Bauchhöhle) liegt die Körpertemperatur des Menschen bei 37 °C, in der Körperschale (Haut, Unterhaut, Extremitäten) ist sie niedriger und weist regionale Unterschiede (28–36 °C) auf. Die Körperkerntemperatur ist allerdings nicht konstant. Sie zeigt im Tagesverlauf zyklische Veränderungen und bei Frauen zusätzlich hormonell bedingte Schwankungen.

171 Audio: Wärmehaushalt

15.1.1 Wärmegleichgewicht

Ektothermie Bei den ektothermen Organismen (Amphibien, Reptilien, Fische) ist der Temperaturgradient gegenüber der Umwelt gering (< 5 °C). Ihre Körpertemperatur, und damit ihre Aktivität, hängt weitgehend von den vorherrschenden Umweltbedingungen ab (thermokonform). Diese Organismen bleiben daher über einen weiten Temperaturbereich lebensfähig (eurytherm) und können längere Phasen von Nahrungsmangel aufgrund eines niedrigen Metabolismus (Bradymetabolismus) überbrücken.

Endothermie Der Mensch benötigt wie die meisten Vögel und Säugetiere im Körperkern eine relativ konstant hohe Körpertemperatur (homoiotherm = gleich warm), die zwischen 36,4 und 37,4 °C liegt (Normaltemperatur). Abweichungen der Körperkerntemperatur können nur in einem sehr geringen Schwankungsbereich toleriert werden (stenotherm). Um diese Körpertemperatur auch bei niedrigeren Umwelttemperaturen zu gewährleisten, sind Isolationsschichten notwendig, um Wärmeverluste zu vermindern (subkutanes Unterhautfettgewebe, Behaarung). Außerdem bedarf es einer entsprechend hohen eigenen Wärmebildung (Endothermie, Tachymetabolismus), die dazu führt, dass die Stoffwechselrate endothermer Organismen 3–4-mal so hoch ist wie die der ektothermen.

MERKE

Wechselnde Umgebungsbedingungen (Lufttemperatur, relative Luftfeuchtigkeit, Luftbewegung) und eine sich ändernde innere Wärmeproduktion (körperliche Arbeit) verändern das Wärmegleichgewicht und erfordern ein effektives Temperaturregulationssystem (Durchblutungsregulation, Evaporation).

Endotherme Organismen können durch diese Mechanismen (hohe Wärmeproduktion und effektive Wärmeregulation) einen hohen Temperaturgradienten gegenüber den Umgebungstemperaturen aufrechterhalten. Hierdurch werden sie in die Lage versetzt, aktiver als ektotherme Organismen zu sein – allerdings mit dem Nachteil, ständig für eine hohe Energiezufuhr sorgen zu müssen.

Temperaturbereiche

Neutralzone und Indifferenztemperatur

Thermische Neutralzone Als thermische Neutralzone bezeichnet man den Bereich der Umgebungstemperatur (ca. 25–30 °C), in dem durch Anpassung der Hautdurchblutung eine ausgeglichene Wärmebilanz erzielt werden kann. Weitere Parameter wie Luftdruck, Luftfeuchtigkeit, Windgeschwindigkeit und Strahlungstemperaturen wie auch die Art der Bekleidung beeinflussen zusätzlich das „Mikroklima" in unmittelbarer Nähe der Haut.

Indifferenztemperatur Die Indifferenztemperatur ist der Temperaturbereich, der als behaglich oder komfortabel empfunden wird. Sie entspricht

- für den gesunden, unbekleideten, liegenden und ruhenden Erwachsenen
- unter Grundumsatzbedingungen,
- bei einer relativen Luftfeuchtigkeit von 50% und
- nahezu unbewegter Luft (Windgeschwindigkeit 0,1 m/s)

einer Lufttemperatur von ca. 27–31 °C. Damit liegt die Indifferenztemperatur an der oberen Grenze des als thermische Neutralzone definierten Bereichs der Umgebungstemperatur.

MERKE

Die Höhe der individuellen Indifferenztemperatur ist beim nackten Menschen hauptsächlich von der Dicke des subkutanen Fettgewebes abhängig.

Bekleidung stellt aus Sicht der Temperaturregulation einen Widerstand für die Wärmeabgabe dar (Isolator). ➤ Abb. 15.1 zeigt den Einfluss von körperlicher Arbeit und Bekleidung auf die Indifferenztemperatur beim ruhigen Sitzen, Gehen und Steigen.

Körperschale und Körperkern

Das Temperaturfeld des Menschen kann in eine Körperschale und einen Körperkern untergliedert werden (➤ Abb. 15.2).

Körperkern Der Bereich im Körper, dessen Gewebetemperaturen überwiegend ca. 37 °C aufweisen, wird als Körperkern (homoiotherm) angesehen. Vor allem in den stoffwechselaktiven Organen im Körperkern wie Herz, Gehirn und Leber wird in Ruhe Wärme gebildet.

MERKE

Eine Körperkerntemperatur über 37,5 °C wird als Hyperthermie, eine unter 35,5 °C als Hypothermie bezeichnet.

Körperschale Im Bereich der Extremitäten und der Haut sowie der darunterliegenden Schichten kann die mittlere Gewebetemperatur stärker variieren (poikilotherme Körperschale). Die Gewebetemperatur der Körperschale fällt mit zunehmender Entfernung vom Körperkern ab und umlagert diesen zwiebelschalenförmig (Isothermen). Die Körperschale fungiert zum einen als Wärmeisolation des Körperkerns, zum anderen findet an ihrer Oberfläche der Wärmeaustausch zur Umwelt statt.

MERKE

Die Verhältnisse von Körperkern zu Körperschale sind nicht konstant. Muss vermehrt Wärme abgeführt werden (schwere körperliche Arbeit), dehnt sich der Körperkern bis fast unter die Haut aus. Muss hingegen die Wärmeabgabe vermindert werden, vergrößert sich der Anteil der Körperschale.

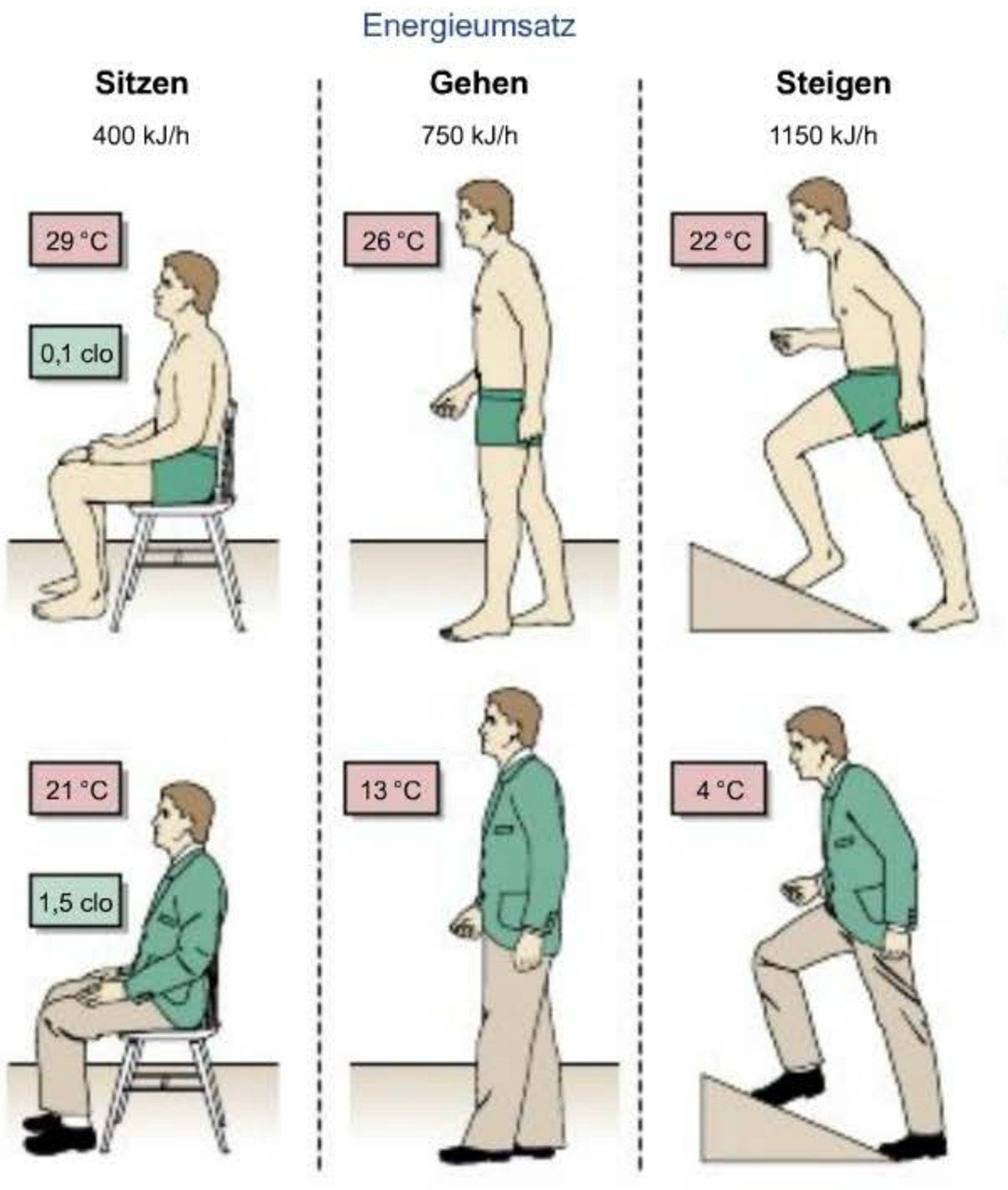


Abb. 15.1 Einfluss von körperlicher Arbeit und Kleidung auf die Indifferenztemperatur beim ruhigen Sitzen (links), langsamen Gehen in der Ebene (Mitte) und Steigen auf einer schiefen Ebene (rechts). Je höher der Energieumsatz bzw. je dicker die Bekleidung, umso niedriger muss die Außentemperatur (rote Felder) liegen, damit der Mensch sich noch behaglich fühlt. Die Größe clo (clothing) ist die Maßeinheit für den thermischen Widerstand einer Bekleidung (Isolationswert [15.2]).

Klinik

Messung der Körperkerntemperatur Die Temperatur jedes Organs hängt entscheidend von der lokalen Wärmebildung und der Durchblutungsrate im betreffenden Organ ab. Beide Faktoren sind in der Lage, messbare Temperaturunterschiede innerhalb eines Organs hervorzurufen. So hat sich gezeigt, dass die Temperatur der Organe in Schädel, Brust- und Körperhöhle ca. 0,4 °C von der arteriellen Bluttemperatur als Referenzwert abweicht.

Zentrale Bluttemperatur Beim Menschen ist der „Goldstandard" für die Körperkerntemperatur die Bluttemperatur in der Aorta ascendens, die jedoch nur invasiv mit thermischen Sonden (Herzkatheter) zu erfassen ist. Aus diesem Grund hat man alternative Messorte und -methoden zur Bestimmung der klinisch wichtigen Körperkerntemperatur gewählt, wobei Temperaturabweichungen („Fehler") vom Goldstandard unterschiedlich deutlich sind.

Rektale Messung Bei der rektalen Messung ist zu beachten, dass die Messsonde mindestens 10 cm tief eingeführt wird. Allerdings kann das komplizierte arteriovenöse Geflecht im Becken mit oberflächlichen und tiefen Anteilen insbesondere bei stark unterkühlten Patienten eine Beurteilung der Körperkerntemperatur erschweren (➤ Kap. 15.3). Hierin könnte auch der Grund liegen, warum sich die Rektaltemperatur bei dynamischen Prozessen erst verzögert verändert.

Tympanale Messung Für die Temperaturmessung am Trommelfell spricht, dass sie schnell durchzuführen ist und eine hohe Compliance beim Patienten besitzt. Allerdings sind Temperaturmessfehler bereits bei geringfügig falscher Platzierung des Messkopfes (Infrarotsensor) oder bei Ansammlung von Cerumen im Gehörgang erheblich. Außerdem sind aus anatomischen Gründen auch an diesem Messort Beimischungen von kühlem venösem Blut aus dem Gesicht und der Kopfhaut nicht auszuschließen.

Abdominale Messung Um die Kerntemperatur im Abdomen zu messen, kann man auf radiotelemetrische Sonden zurückgreifen. Allerdings hat diese Temperaturmessung neben den anfallenden Kosten den Nachteil, dass ihre genaue Position im Magen-Darm-Trakt nicht festgelegt werden kann.

Sublinguale und axilläre Messung Die am häufigsten praktizierten Temperaturmessungen, sublingual und axillär, weisen die größten Fehlerquellen auf. So erfasst man mit der axillären Temperaturmessung in der Regel nur die Körperschalentemperatur und nicht die Körperkerntemperatur. Zur korrek-

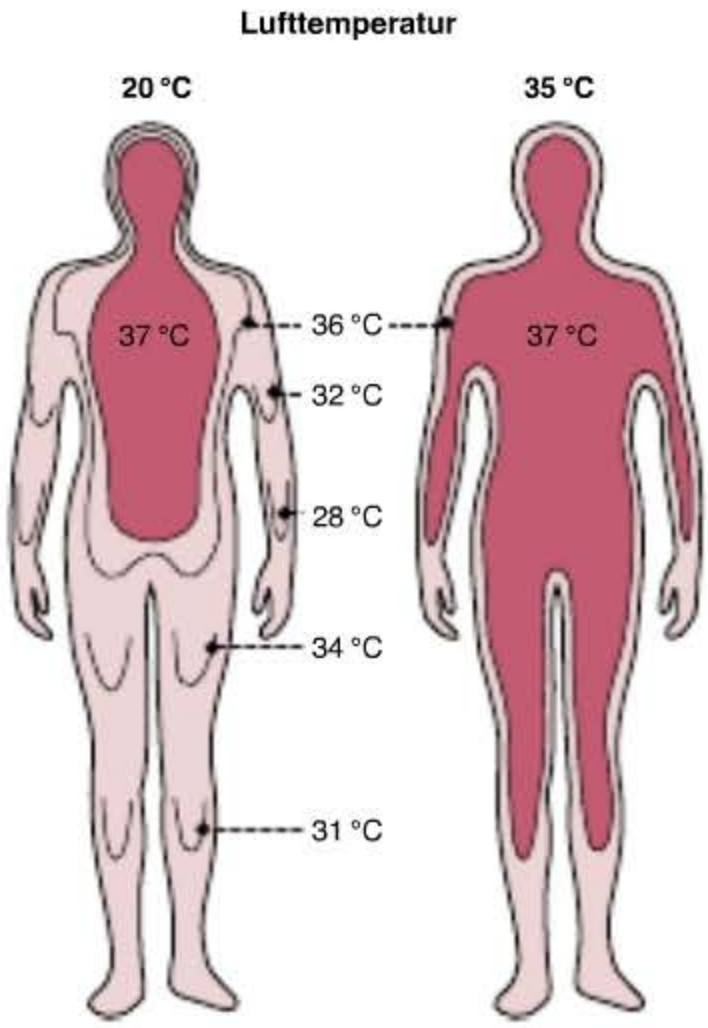


Abb. 15.2 Verlauf der Isothermen im Körper des ruhenden, unbekleideten Menschen bei 20 und 35 °C Lufttemperatur. Bei niedriger Lufttemperatur ist der homoiotherme Körperkern verkleinert (dunkelrot), und es bilden sich radiale und axiale Temperaturgradienten in der verbreiterten Körperschale aus (hellrot) [15.3].

ten Erfassung der Körperkerntemperatur müsste sich der Messkopf ca. 30–40 Minuten fest angepresst in der Achselhöhle befinden (!). So lange dauert es, bis der Körperkern sich in die Achselhöhle ausgebreitet hat. Bei der Sublingualtemperatur muss man je nach Lage des Thermometers mit Temperaturunterschieden am Zungengrund von 0,6–0,8 °C rechnen. Außerdem wird der Messfühler durch die Ventilation bei Ein- und Ausatmung gekühlt.

Wärmebildung

Energieumsatz

Metabolische Wärmeproduktion und metabolische Rate Lebende Zellen nehmen energiereiche Nährstoffe auf, verstoffwechseln diese und scheiden letztlich energieärmere Stoffe aus. Bei diesem Prozess sind 2 Begriffe zu unterscheiden:

- metabolische Wärmeproduktion = Umwandlung von chemischer Energie in Wärme,
- metabolische Rate = Umwandlungsrate von chemischer Energie in Wärme *und* mechanische Arbeit.

Die metabolische Rate entspricht unter Ruhebedingungen der metabolischen Wärmeproduktion. Die chemische Energie der aufgenommenen Nahrungsmittel kann somit zur Wärmeerzeugung, Muskelarbeit und auch für die Synthese von körpereigenen Stoffen und von ATP verwendet werden.

MERKE

Den Vorgang der Umwandlung der Energie der Nahrungsstoffe in körpereigene Energieformen und deren Nutzung bezeichnet man als Energieumsatz.

Da der Wirkungsgrad mechanischer Muskelarbeit nur bei ca. 20–30% liegt, fallen ca. 70–80% der chemischen Bindungsenergie der für die äußere Arbeit verbrannten Nährstoffe als zusätzliche Wärme an. Bei schwerer körperlicher Arbeit und damit erhöhtem Energieumsatz fällt zusätzliche Wärme durch die gesteigerten chemischen und mechanischen Prozesse an. Hierdurch wird die Behaglichkeitstemperatur stark beeinflusst. Um im thermischen Gleichgewicht zu bleiben, muss die Wärmeabgabe gleichfalls gesteigert werden.

MERKE

Die Behaglichkeitstemperatur liegt umso niedriger, je höher der Energieumsatz bei körperlicher Arbeit und je größer der Isolationswert der Kleidung ist.

Einheit MET Für den Energieumsatz bei verschiedenen Tätigkeiten verwendet man die Einheit „MET" („*met*abolism"), wobei 1 MET den Energieumsatz bei sitzender Tätigkeit kennzeichnet (ca. 400 kJ/h). Gleichzeitig sind der Einfluss der Windgeschwindigkeit und die Art der Kleidung zu berücksichtigen, da die Luftschicht (Grenzschicht), die dem Körper unmittelbar anliegt (Mikroklima), zur Wärmeisolation beiträgt (➤ Kap. 15.1.3). Ein Isolationswert von 1 clo (abgeleitet vom engl. Begriff für Bekleidung „clothing") entspricht dabei 0,155 °C × m^2 × s × J^{-1}. Dieser Isolationswert nimmt bei höheren Windgeschwindigkeiten rasch ab, da die Grenzschicht dünner ist und die laminare Wärmeströmung entlang der Körperachse in eine turbulente Strömung übergeht. Die wesentlichen Faktoren, die das Gleichgewicht von Wärmebildung und Wärmeabgabe beeinflussen, sind in ➤ Abb. 15.3 zusammengestellt.

Wärmebildung in verschiedenen Situationen

Ruhebedingungen Bei körperlicher Ruhe werden rund 80% der Wärme in den inneren Organen gebildet, während die übrigen Körperteile nur etwa 20% dazu beitragen (➤ Abb. 15.4). Unter Grundumsatzbedingungen liegen die Organe mit hoher Wärmebildung (60–140 J × 100 g^{-1} × min^{-1}) ausschließlich in der Schädel-, Brust- und Bauchhöhle, also im Körperkern. Sie sind allerdings in sehr unterschiedlichem Ausmaß an der Wärmebildung beteiligt. Die Körperschale (Akren, Extremitäten) trägt hingegen nur geringfügig zur Wärmebildung bei.

Physische Arbeit Bei körperlicher Arbeit ändern sich die Anteile der Organe an der Wärmebildung grundsätzlich. Dann können bis zu 90% der gesamten Wärmebildung auf die arbeitende Muskulatur zurückgeführt werden, und die Gewebetemperatur in der Muskulatur kann deutlich über der Körperkern-

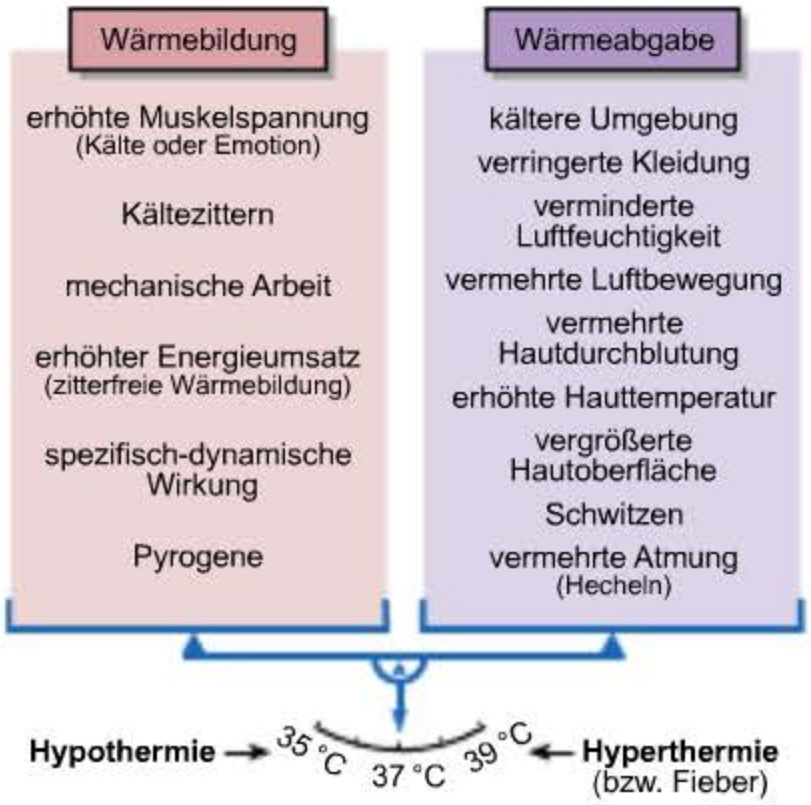


Abb. 15.3 Faktoren, die die Wärmebildung bzw. die Wärmeabgabe erhöhen. Die Umkehrung der einzelnen Faktoren hat eine Verminderung der Wärmebildung bzw. der Wärmeabgabe zur Folge [15.4].

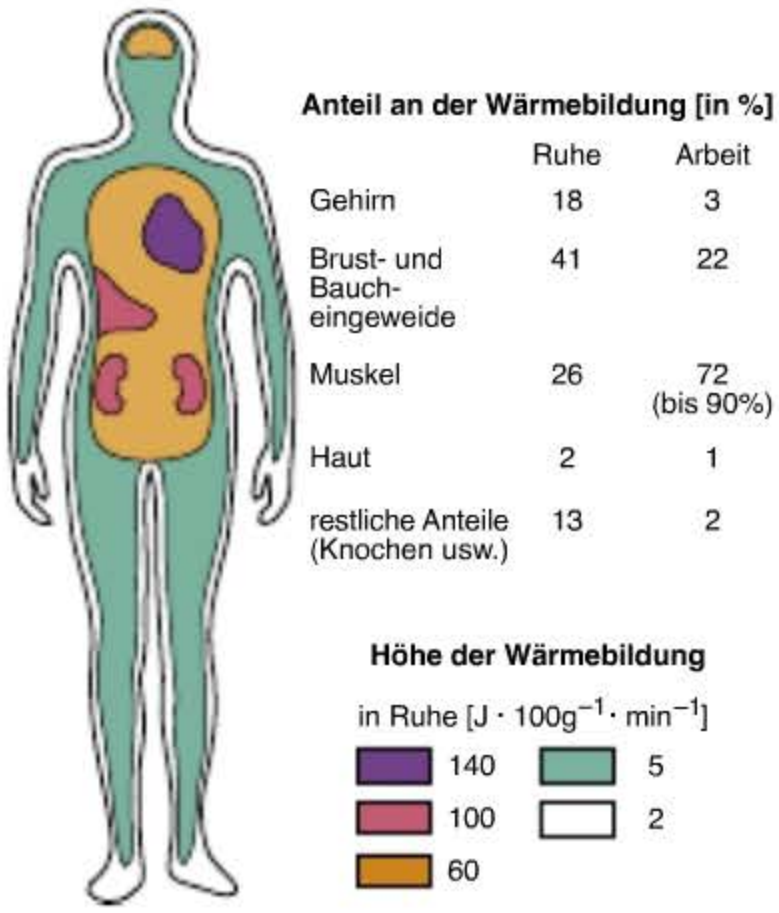


Abb. 15.4 Topographie der Wärmebildung in Körperkern und Körperschale. Die Ruhe-Energieumsätze der verschiedenen Organgebiete sind mit unterschiedlichen Farben dargestellt. Die prozentuale Beteiligung der verschiedenen Organe an der Gesamtwärmebildung in Ruhe und bei Arbeit ist tabellarisch aufgeführt [15.3].

temperatur liegen. Da die Muskulatur im Wesentlichen in den Extremitäten liegt, hier nur geringes Unterhautfettgewebe vorhanden und das Gewebe gut durchblutet ist, kann ein Teil der anfallenden Wärmemenge gleich vor Ort an die Umgebung abgegeben werden (➤ Kap. 15.1.3). Die hohe Durchblutung des arbeitenden Muskels dient nicht nur dem An- und Abtransport von Stoffwechselprodukten, sondern auch dem Transport von überschüssiger Wärme. Da die thermische Leitfähigkeit von nicht durchblutetem Gewebe in der gleichen Größenordnung wie die von Fett, einem sehr guten Isolator, liegt, ist die Wärmeabgabe an die Umgebung vor allem auf die gleichzeitig gesteigerte Durchblutung und Öffnung von arteriovenösen Anastomosen in Haut und Akren zurückzuführen („thermal windows").

Geistige Arbeit Unter Ruhebedingungen hat das Gehirn einen Anteil von 18% an der Gesamtwärmebildung des Organismus. Der Energieumsatz bei geistiger Arbeit nimmt messbar zu, doch ist dieser Anteil im Wesentlichen auf einen gleichzeitigen reflektorischen Anstieg des Muskeltonus zurückzuführen.

Nach Nahrungsaufnahme Der Anstieg der Wärmebildung nach Nahrungsaufnahme wird als postprandiale Energieumsatzzunahme bezeichnet. Diese gesteigerte Wärmebildung wird durch verschiedene Faktoren hervorgerufen, die in Zusammenhang mit dem Abbau von Nahrungsmitteln und der Speicherung von Stoffen aus dem Metabolismus stehen. Vor allem eine proteinreiche Kost führt zur entsprechenden Steigerung der Wärmebildung im Organismus.

Einflussfaktoren

Grundumsatz

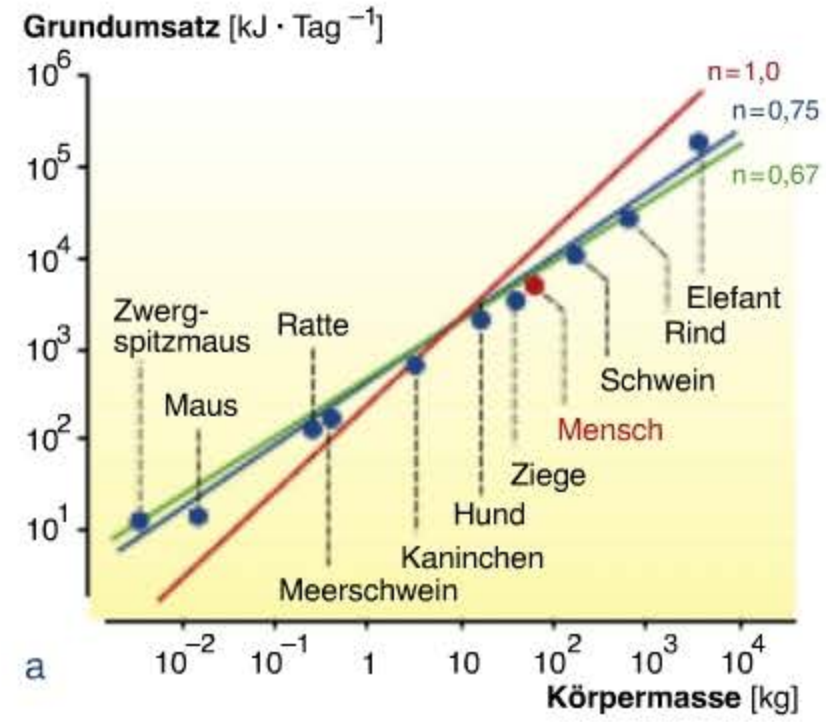
Eine konstante Körpertemperatur in einem engen Temperaturbereich setzt voraus, dass Wärmebildung (Energieumsatz) und Wärmeverluste ausgeglichen sind. Für die Säugetiere und Vögel liegt diese Körpertemperatur unabhängig von der Körpergröße zwischen 36 und 40 °C. Der hierzu notwendige Grundumsatz (morgens, liegend, in Ruhe, nüchtern, bei Indifferenztemperatur und normaler Körpertemperatur) steigt mit der Körpermasse an (➤ Abb. 15.5a).

Körpermasse und Körperoberfläche

Wäre der Grundumsatz (G) endothermer Lebewesen unterschiedlicher Körpergröße direkt proportional zu deren Körpermasse (M), müsste der Exponent der Körpermasse 1,0 sein (➤ Abb. 15.5a). Die experimentell gefundene Beziehung zwischen Körpermasse und Grundumsatz folgt aber der Potenzfunktion

$$G = 288{,}58 \times M^{0{,}75}\ [kJ/d]$$

Bezieht man den Grundumsatz statt auf die Körpermasse auf die Körperoberfläche, ergibt sich ein Exponent von 0,67. Der Exponent 0,75 liegt demnach genau dazwischen und deutet an, dass der Grundumsatz eines endothermen Lebewesens sowohl



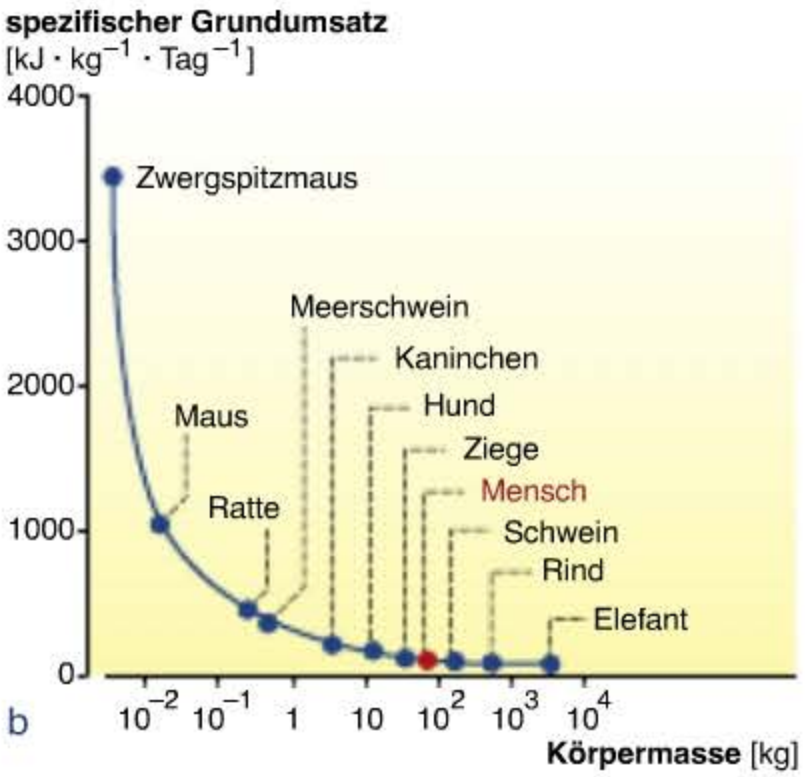


Abb. 15.5 Beziehung zwischen Grundumsatz und Körpermasse bei homoiothermen Lebewesen unterschiedlicher Körpergröße.
a Doppelt-logarithmische Darstellung: experimentell gewonnene Daten (n = 0,75; blaue Linie), Proportionalität zwischen Grundumsatz und Körpermasse (n = 1,0; rote Gerade), Proportionalität zwischen Grundumsatz und Körperoberfläche (n = 0,67; grüne Gerade).
b Einfach-logarithmische Darstellung derselben Messdaten, jedoch als Grundumsatz pro Kilogramm Körpermasse (spezifischer Grundumsatz) in Abhängigkeit von der Körpermasse [15.6, 15.7].

von der wärmebildenden Körpermasse als auch von der wärmeabgebenden Körperoberfläche bestimmt wird.

Spezifischer Grundumsatz

Den spezifischen Grundumsatz eines Organismus erhält man, indem man den Grundumsatz durch die Körpermasse dividiert. In ➤ Abb. 15.5b ist der spezifische Grundumsatz pro Kilogramm Körpermasse pro Tag in Abhängigkeit von der Körpermasse semilogarithmisch bei Lebewesen mit sehr unterschiedlichen Körpermassen (Zwergspitzmaus bis Elefant)

Tab. 15.1 Oberflächen-Volumen-Verhältnis bei Mensch und Tier [15.5].

Organismus bzw. Körperteil	Oberfläche/Volumen [cm^{-1}]	
	Gesamtkörper	Körperteil
Mensch		
Erwachsener	0,2	
• Rumpf		0,1
• Hand		1,0
• Finger		2,2
Neugeborenes (3 kg)	0,6	
Frühgeborenes (1,5 kg)	0,8	
Hund (10 kg)	0,5	
• Zunge		3,6
Kaninchen (2 kg)	0,7	
• Ohr		5,6
Ratte (0,3 kg)	1,5	

dargestellt. Es zeigt sich, dass der spezifische Grundumsatz der Zwergspitzmaus (0,002 kg) pro Zeiteinheit ca. 175-mal größer ist als der des Elefanten (10 000 kg; Gesetz der Stoffwechselreduktion). Da die Körpermasse mit der 3. Potenz zunimmt, die Körperoberfläche aber nur mit der 2. Potenz der Körperlänge, weisen kleine Organismen (z. B. Neugeborene) ein ungünstiges Oberflächen-Volumen-Verhältnis auf (➤ Tab. 15.1).

Erstaunlich ist hierbei in erster Linie nicht, dass der spezifische Umsatz mit wachsender Körpergröße abnimmt (➤ Abb. 15.5b), sondern dass dieser so gering ist. Das ist in der fraktalen Struktur der Gefäßsysteme und der Körpergewebe begründet. Etruskische Spitzmaus und Elefant haben zwar unterschiedliche Verhältnisse von Körpervolumen zu äußerer Körperoberfläche, aber für Stoffaustausch, Wärmetransport und Durchmischung ist die Geometrie ihrer Gewebe und Organe entscheidend, und diese ist aus dem Blickwinkel der fraktalen Analyse konstant.

15.1.2 Hitze- und Kältebelastung

Regulation

Für einen unbekleideten, ruhenden Erwachsenen liegt die thermische Neutralzone (Indifferenztemperatur; ➤ Abb. 15.1) mit dem geringsten Energieumsatz in einem sehr engen Lufttemperaturbereich zwischen ca. 27 und 31 °C (50% relative Luftfeuchtigkeit, Windstille). In diesem Bereich können Wärmeabgabe und Wärmebildung allein durch Regelung der Hautdurchblutung im Gleichgewicht gehalten werden. Thermoregulatorisch wird dies überwiegend über noradrenerge sympathische Nerven (α-Rezeptoren) gesteuert. Bei Kälteexposition wird das sympathische Nervensystem aktiviert, und die Hautgefäße verengen sich, bei Wärmebelastung sinkt die Aktivität des sympathischen Nervensystems, und die Gefäße erweitern sich („trockene Wärmeabgabe").

MERKE

Außerhalb der thermischen Neutralzone steigt der Energieumsatz sowohl bei erhöhter als auch bei erniedrigter Umgebungstemperatur rasch an (➤ Abb. 15.6).

Wärmebelastung

Wie bei allen chemischen Reaktionen beeinflusst die Temperatur den Ablauf der Stoffwechselprozesse im Organismus entscheidend (Reaktions-Geschwindigkeits-Temperatur-Regel). Eine zusätzliche Wärmebelastung oberhalb der Neutralzone erhöht den Energieumsatz, weil die Körperkerntemperatur steigt und vom Organismus Wärmeabwehrmechanismen (gesteigerte Herz-Kreislauf-Aktivität) eingeleitet werden.

Kältebelastung

Sinkt die Lufttemperatur unter 27 °C und fällt hierdurch die mittlere Hauttemperatur unter 32 °C, kommt es – vermittelt über Kaltrezeptoren in der Haut (➤ Kap. 15.2.1) – zur peripheren Vasokonstriktion und Zunahme der Körperschale (Erhöhung der Isolation). Durch willkürliche Muskeltätigkeit in Form von Arbeit kann die Wärmebildung gesteigert und ein Absinken der Körperkerntemperatur verhindert werden (Verhaltensanpassung).

Kältezittern Reichen diese Mechanismen nicht aus und sinkt die Körperkerntemperatur dennoch weiter ab, wird beim Erwachsenen unwillkürliches Kältezittern zur Wärmebildung eingeleitet. Hierbei werden zunächst vermehrt tonische Muskelfasern und erst bei fortbestehender Kälteeinwirkung phasische motorische Einheiten aktiviert. Ist die Intensität des Kältezitterns noch gering, kontrahieren sich Agonisten und Antagonisten synchron, bei schwerem Kältezittern hingegen werden sie reziprok innerviert. Der Rhythmus für das Kältezittern wird im Rückmark generiert und ist offensichtlich abhängig von der Körpermasse eines Lebewesens. Der Mensch (70 kg) hat eine Frequenz von ca. 10 Hz, ein Hund von 12 Hz und eine Maus von 40 Hz. Die tonischen Signale für das Kältezittern hingegen kommen über zentrale efferente Stimuli aus der dorsomedialen Region des hinteren Hypothalamus und werden über die zentrale Zitterbahn durch die Formatio reticularis im unteren Hirnstamm und im Rückenmark auf Segmentebene weitergeleitet.

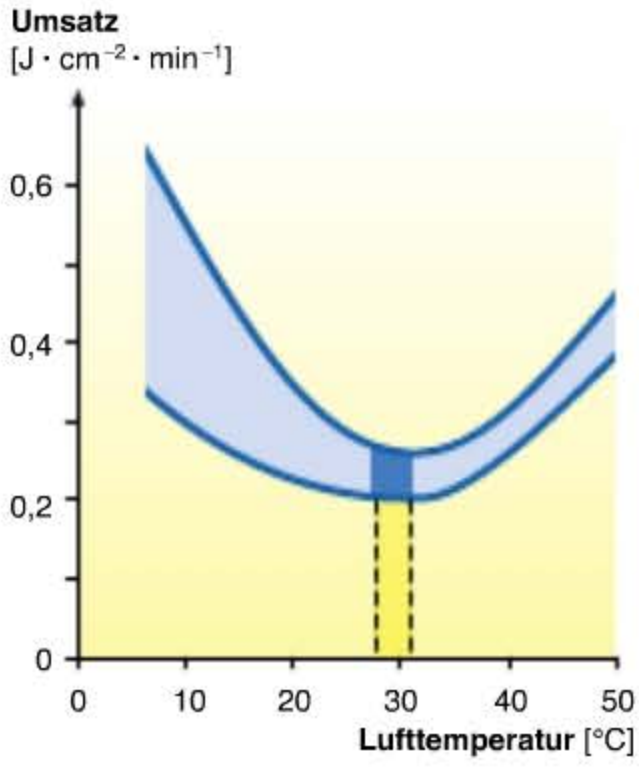


Abb. 15.6 Streubereich des Energieumsatzes bei verschiedenen Lufttemperaturen. Daten von vier ruhenden, unbekleideten Versuchspersonen. Energieumsatz bezogen auf 1 cm^2 der Körperoberfläche. Thermische Neutralzone dunkelblau [15.8].

MERKE

Durch das Kältezittern kann der Energieumsatz, und damit die Wärmeproduktion, kurzfristig auf etwa den 4–5-fachen Wert des Grundumsatzes gesteigert werden.

Das stärkste Kältezittern wird dann beobachtet, wenn die Körperkerntemperatur 2–3 °C unterhalb der Normaltemperatur (37 °C) liegt. Bei gefülltem Energiespeicher der Muskulatur kann starkes Kältezittern maximal 2–3 Stunden aufrechterhalten werden, da es energetisch einer Schwerstarbeit entspricht (➤ Kap. 15.2.4 und ➤ Kap. 14). Der in ➤ Abb. 15.6 auffallend große Streubereich des Energieumsatzes bei Kälteexposition könnte durch ein unterschiedlich dickes subkutanes Fettgewebe der Versuchspersonen erklärt werden (Fett als Isolator). Frösteln im Gegensatz zum Kältezittern tritt bei Temperaturen zwischen 8 und 28 °C auf und wird offenbar durch einen eigenen Rezeptor in der Haut vermittelt.

Zitterfreie Wärmebildung Viele kleine Säugetiere (< 10 kg), insbesondere Winterschläfer (Hibernatoren), aber auch das menschliche Neugeborene, verfügen über ein spezielles Organ, dessen Hauptaufgabe darin besteht, zitterfrei Wärme zu erzeugen: das **braune Fettgewebe.** Obwohl dieses Organ selten mehr als 1–2% der Körpermasse ausmacht, kann es bei Tieren bei Kälteexposition mehr als 30% zur Gesamtwärmeproduktion beitragen und erhält dann als reich vaskularisiertes Gewebe bis zu 20% des Herzminutenvolumens (!). Das braune Fettgewebe befindet sich überwiegend unter dem Schulterblatt, an Hals, Nacken und um die Nieren. Während des postnatalen Wachstums wird es beim Menschen fortschreitend in das energetisch viel unwirksamere weiße Fettgewebe umgewandelt.

172 Text: Wärmegewinnung aus braunem Fettgewebe

15.1.3 Wärmetransport

Innerer Wärmetransport

MERKE

Der Wärmeaustausch zwischen 2 Objekten ist proportional zur Differenz ihrer Temperaturen.

Zur Wärmeabgabe muss die im Körper in den verschiedenen Geweben und Organen gebildete Wärme zunächst an die küh-

lere Körperoberfläche transportiert werden. Dieser Wärmetransfer vom Körperkern zur Körperschale ist der innere Wärmetransport.

Systemische Durchblutungsanpassung Mit Ausnahme der Kapillaren werden alle Gefäße des peripheren Kreislaufs von sympathischen Nerven innerviert. Thermoregulatorisch wird die Wärmeabgabe über das autonome efferente sympathische Nervensystem gesteuert, indem die Durchblutung der Hautgefäße dieses Kreislaufabschnitts geändert wird (α-Rezeptoren der glatten Gefäßmuskulatur). Eine Vasokonstriktion nach Kälteexposition geht dabei auf eine Aktivierung des sympathischen Nervensystems zurück, eine Vasodilatation bei Wärmebelastung auf eine Aktivitätsminderung.

Lokale Durchblutungsanpassung Unabhängig von der systemischen Durchblutungsregulation lassen sich auch lokale Mechanismen feststellen. Bei schwerer körperlicher Arbeit werden die Hautgefäße z. B. im Thoraxbereich nochmals erweitert. Diese gesteigerte Gefäßdilatation wird über Bradykinin und andere Mediatoren vermittelt, die mit dem Schweiß ausgeschieden werden. Bei der sog. Kältevasodilatation **(Lewis-Reaktion)** beobachtet man, dass es bei unterkühlter Haut (Hauttemperatur ca. 15 °C) nach ca. 20 Minuten Exposition zu einer kurzfristigen (ca. 1 Minute) Vasodilatation kommt. Dieses Phänomen kann mehrfach hintereinander in entsprechenden Zeiträumen ausgelöst werden. Die Lewis-Reaktion dient vermutlich dazu, das Gewebe durch kurzfristige Wiedererwärmung vor Unterkühlungsschäden bzw. vor dem Einfrieren (Frostbeulen, Gewebenekrosen) zu schützen (➔ Kap. 15.2.3). Die Lewis-Reaktion tritt hauptsächlich in Geweben mit zahlreichen arteriovenösen Anastomosen auf. Pathophysiologisch könnte die Gefäßdilatation auf eine lokale Freisetzung von NO aus dem Endothel, eine direkte Kälteeinwirkung auf die glatte Gefäßmuskulatur oder auch auf die Ansammlung gefäßerweiternder Stoffe in der Phase der Minderdurchblutung (Vasokonstriktion) zurückzuführen sein.

Eine gesteigerte innere Wärmeproduktion (körperliche Arbeit) und/oder äußere Wärmebelastung führen zu einer verstärkten Hautdurchblutung von Thorax und Extremitäten, insbesondere aber der Akren (z. B. Hände, Füße, Ohren; ➔ Abb. 15.2). Diese Körperteile besitzen aufgrund ihrer Geometrie im Verhältnis zu ihrem Volumen eine relativ große Oberfläche. Hierdurch wird die Wärme leichter an die Umgebung abgegeben (➔ Tab. 15.1). Umgekehrt werden in diesen Körperteilen Wärmeabgabe und Hauttemperatur bei Kälteexposition gesenkt, indem sich die Hautgefäße verengen (➔ Abb. 15.2). Die Senkung der Hauttemperatur spielt eine wichtige Rolle bei den Wärmeverlusten des Körpers durch Strahlung (langwellige Infrarotstrahlung, s. u.).

Wärmeaustauschmechanismus Der Wärmeaustausch findet nach dem **Gegenstromprinzip** statt. Beim Gegenstromprinzip werden Stoffe oder eben Wärme dadurch ausgetauscht, dass 2 Flüssigkeitsströme (z. B. Arterien/Venen) in gegenläufiger Richtung dicht aneinander vorbeiströmen. Entsprechende anatomische Strukturen sind in den Extremitäten vorhanden. Bei Kälte können hierdurch Wärmeverluste verringert werden, da das warme arterielle Blut aus dem Körperkern einen Teil seiner Wärme an das kühlere Blut der begleitenden Venen (Vv. concomitantes) aus der Peripherie abgibt. Dieses venöse Blut ist dann vor Eintritt ins Abdomen nahezu auf Körperkerntemperatur aufgewärmt (➔ Abb. 15.2). Außerdem werden in der Peripherie tiefe arteriovenöse Anastomosen geöffnet, die einen Kurzschluss zwischen den Gefäßsystemen herstellen und verhindern, dass große Blutmengen in die oberflächlichen Hautgefäße gelangen (verminderte Schalendurchblutung).

Bei Hitzebelastung hingegen werden die tief liegenden arteriovenösen Anastomosen in den Extremitäten weitgehend geschlossen und das arterielle Blut aus dem Körperkern in das sich öffnende venöse Gefäßbett der Haut umgeleitet. Hierdurch kann die mit dem Blut transportierte Wärme leichter an die Umwelt abgegeben werden. Die weitgehende Schließung der tiefen arteriovenösen Anastomosen verhindert den Wärmerücktransport zum Körperkern.

MERKE

Die hohe Leistungsfähigkeit der Akren zur Regulation des inneren Wärmestroms ist vor allem in der großen Variabilität ihrer Durchblutung begründet (Finger 1 : 600, Hand 1 : 30 und Rumpf etwa 1 : 7).

Äußerer Wärmetransport

Die physikalischen Umweltbedingungen (Luft- und Strahlungstemperaturen, relative Luftfeuchtigkeit, Wind) sowie die Hauttemperatur und die für den Wärmeaustausch zur Verfügung stehende effektive Körperoberfläche beeinflussen nachhaltig sowohl den Wärmestrom von der Körperoberfläche an die Umgebung als auch den Wärmestrom von der Körperoberfläche zum Körperkern. Das Prinzip zur Verringerung der effektiven Wärmeaustauschfläche (➔ Tab. 15.1) wird z. B. von Pinguinen und anderen Tieren in Polargebieten genutzt, indem sie sich eng im Kreis aneinanderstellen (Zusammenkauern, „huddling").

Konvektion

MERKE

Der konvektive Wärmeaustausch zwischen Körperoberfläche und Umwelt spielt sich hauptsächlich in einer nur wenige Millimeter dicken Luftschicht (Grenzschicht), die über der Haut lagert, ab.

Bei diesem Wärmetransport mittels Konvektion gilt es, 2 Formen voneinander zu unterscheiden:

- natürliche Konvektion,
- erzwungene Konvektion.

Natürliche Konvektion Befindet sich ein warmer Körper in einem kühleren Medium, z. B. Luft oder Wasser, kommt es entlang dem Körper zu einer Massenbewegung von kühleren Anteilen im Medium (unten) zu wärmeren Anteilen nach oben (kühlere Luft ist schwerer als warme). Das Medium nimmt da-

bei konvektiv Wärme auf. Dieser konvektive Massentransport beträgt beim unbekleideten Menschen immerhin ca. 600 l Luft pro Minute. Unter den Bedingungen der Schwerelosigkeit, z. B. bei Astronauten im All, fällt dieser Massentransport weg und trägt zu thermischem Diskomfort bei. Die auf diesem Weg abgeführten Wärmemengen ($W \times m^{-2}$) beim Menschen lassen sich leicht abschätzen unter der Annahme, dass pro Quadratmeter effektiver Austauschfläche und pro Grad Celsius Temperaturdifferenz zwischen Haut- und Umgebungstemperatur ca. 3 W/m^2 abgegeben werden. Bei einer Umgebungstemperatur von 25 °C und einer mittleren Hauttemperatur von 33 °C ergeben sich somit 24 W/m^2. Bei einem oberflächenbezogenen Grundumsatz für einen Erwachsenen von 0,1 J pro Quadratzentimeter und Minute sind dies 4000–4350 kJ/d und Quadratmeter (45–50 W/m^2).

Erzwungene Konvektion Eine erzwungene Konvektion liegt dann vor, wenn ein Körper in ein bewegtes Medium gebracht wird (Wind, Wasserströmung) oder sich selbst in diesem Medium bewegt. Dabei spielen die Form und Größe des Objektes für die Wärmeabgabe eine wichtige Rolle. Aufgrund von physikalischen Strömungsphänomenen ist bei gleicher Geometrie der Wärmeverlust pro Flächeneinheit bei kleinen Objekten (Maus) um ein Vielfaches höher als bei großen Organismen (Elefant). Bei kleinen Organismen kann deshalb erzwungene Konvektion rasch zu Störungen des Wärmehaushalts und der Temperaturregulation führen (Hypothermie, ➤ Kap. 15.3), insbesondere dann, wenn sich durch die erzwungene Konvektion die Dicke der Grenzschicht verringert und eine laminare Strömung in der Grenzschicht in eine turbulente übergeht.

Konvektive Wärmeverluste entstehen auch über den Respirationstrakt. Allerdings ist beim Menschen im Vergleich zu anderen Säugetieren (Hund, Pferd) dieser Wärmeabgabemechanismus gering. Insgesamt entfallen beim Erwachsenen bei Indifferenztemperaturen ca. 20% der Wärmeverluste auf Konduktion und Konvektion.

Konduktion

MERKE

Der direkte Wärmetransport zwischen 2 festen Stoffen, die in physischem Kontakt stehen, wird als Konduktion bezeichnet.

Der Wärmestrom fließt von dem Stoff mit einer höheren zu jenem mit der niedrigeren Temperatur. Die Wärme wird bei der Konduktion auf atomarer Ebene in Form von kinetischer Energie zwischen benachbarten Molekülen ausgetauscht (Wärmeleitung). Im Gegensatz zum konvektiven Wärmetransport wird also keine Masse transportiert. Die konduktive Wärmetransportrate zwischen 2 Objekten hängt ab von deren Temperaturdifferenz, der effektiven Austauschfläche, den Materialeigenschaften sowie ihrer speziellen thermischen Leitfähigkeit (Konduktivität). Silber z. B. hat eine sehr hohe thermische Leitfähigkeit ($430\ J \times s^{-1} \times m^{-1} \times °C^{-1}$), wohingegen Luft nur eine sehr geringe Leitfähigkeit besitzt ($0{,}024\ J \times s^{-1} \times m^{-1} \times °C^{-1}$). Aufgrund dieser geringen Wärmeleitfähigkeit ist Luft ein hervorragender Isolator.

MERKE

Die mit dem Blut aus dem Körperinneren an die Hautoberfläche transportierte Wärmemenge wird dort in der ruhenden Grenzschicht konduktiv aufgenommen und konvektiv mit dem Luftstrom abgeführt.

Beim äußeren Wärmetransport kommt der Konduktion (Wärmeleitung) nur dann eine entscheidende Rolle zu, wenn Hautoberflächen direkt mit Materialien in Verbindung treten, die eine hohe Wärmeleitfähigkeit besitzen (z. B. Metalle). Ein ungeschützter Kontakt kann in diesen Fällen zu augenblicklichen Erfrierungen oder Verbrennungen führen.

Je dicker die ruhende Grenzschicht um den Körper ist, desto geringer ist der Wärmetransport zwischen Körperoberfläche und Luft. Durch eine entsprechende Auswahl von Bekleidung kann der Mensch die Dicke seiner Grenzschicht (Isolationsschicht) vergrößern (Winterkleidung) oder verringern (Sommerkleidung; ➤ Kap. 15.2.3, ➤ Abb. 15.1). Hierbei ist für den Isolationswert einer Bekleidung die Menge der in der Kleidung eingeschlossenen Luft entscheidend. Der Isolationswert ist umso größer, je größer die eingeschlossene Luftmenge ist (Daunenjacke).

Strahlung

Jeder Stoff mit einer Temperatur über dem absoluten Nullpunkt (–273,15 °C) sendet elektromagnetische Strahlung einer bestimmten Wellenlänge aus. Die emittierte Wellenlänge hängt von der Oberflächentemperatur ab und verhält sich zu dieser invers proportional. Kurze Wellenlängen werden also von heißen Objekten, lange Wellenlängen von kühleren Körpern abgestrahlt. Da Menschen und Tiere relativ kühle Objekte im gesamten Temperaturspektrum sind, strahlen sie im langwelligen Infrarotbereich. Die Oberflächentemperatur ist nicht nur entscheidend für die emittierte Wellenlänge, sondern auch für die Rate, mit der ein Körper Strahlungsenergie abgibt.

MERKE

Unter Ruhebedingungen bei einer Lufttemperatur von 20–25 °C, geringer relativer Luftfeuchtigkeit und geringer Windgeschwindigkeit gibt der Mensch ca. 50–60% seiner gesamten Wärmeproduktion über Infrarotstrahlung an die Umgebung ab.

Die restlichen Anteile verteilen sich zu etwa gleichen Teilen auf Konduktion, Konvektion und Evaporation (➤ Abb. 15.7).

Für die Größe der Wärmeverluste über Strahlung sind die Oberflächentemperaturen der nächstliegenden Gegenstände und Wände zur Körperoberfläche entscheidend, da Temperaturdifferenzen zwischen den Objekten mit der 4. Potenz zu Buche schlagen. Bei einer kühlen Außen- und Fenstertemperatur kann ein davor aufgestellter Wandschirm oder ein Vorhang, dessen Oberflächentemperatur sich der mittleren Raumtempe-

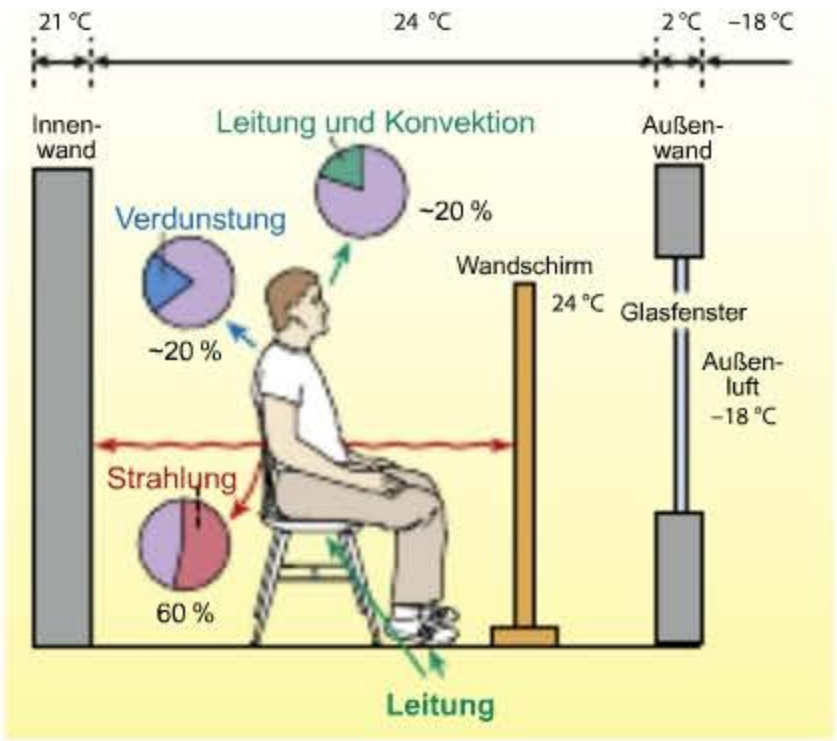


Abb. 15.7 Wärmeabgabe eines leicht bekleideten Menschen (0,5–0,6 clo) unter Ruhebedingungen. Leitung und Konvektion (grün), Strahlung (rot) und Verdunstung (blau) bei einer Raumtemperatur von 24 °C (thermische Neutralbedingungen). Ein Wandschirm vermindert den Wärmeverlust durch Strahlung [15.9].

ratur angleicht, die Wärmeverluste über Strahlung erheblich senken (➤ Abb. 15.7). Eine ungeschützte Exposition des Körpers zu wesentlich kühleren Oberflächen führt dazu, dass die lokale Hauttemperatur sinkt, Kaltrezeptoren in der Haut aktiviert werden und sich die Gefäße verengen. Dadurch kühlen die betroffenen Hautareale bzw. die tiefer darunterliegende Muskulatur weiter aus – Kälteempfinden, Frösteln und Muskelverspannungen können bei längerer Exposition die Folge sein. Andererseits führen Objekte, die eine höhere Oberflächentemperatur als die Haut haben (mittlere Hauttemperatur beim Menschen 32–33 °C), auf dem Weg der Strahlung dem Organismus Wärme zu (Heizstrahler, Ofen).

Evaporation

Passiv verliert der Organismus unmerklich Wasser durch Diffusion durch die Haut und die Schleimhäute der Atemwege *(Perspiratio insensibilis, extraglanduläre Wasserabgabe)*. Aktiv kann der Mensch über die Schweißdrüsen Flüssigkeit ausscheiden *(Perspiratio sensibilis, glanduläre Wasserabgabe)*. Durch die Verdunstung von Schweiß (Evaporation) wird dem Organismus eine erhebliche Wärmemenge entzogen, da beim Übergang von einem flüssigen in einen gasförmigen Zustand (Wasserdampf) Energie benötigt wird (endothermer Prozess). Bei vollständiger Verdunstung reicht eine Schweißmenge von rund 2 g/min aus, um die gesamte beim Grundumsatz entstehende Wärme des Erwachsenen abzuführen (80–90 W). Da erwachsene Menschen pro Quadratmeter Körperoberfläche maximal 10–15 g/min Schweiß produzieren können, ist die Evaporation der zentrale Wärmeabgabemechanismus bei schwerer körperlicher Arbeit und/oder externer Wärmebelastung (Sauna). Entscheidend für die Funktionsfähigkeit dieses Mechanismus ist neben einer hinreichenden Hydratation des Organismus, dass der von den Schweißdrüsen erzeugte Wasserdampfdruck über dem in der Umgebung liegt.

MERKE

Je höher der Wasserdampfdruck in der Umgebungsluft ist (schwüle Luft, Tropen), umso schwieriger wird die Wärmeabgabe durch Evaporation.

Ist die relative Luftfeuchtigkeit der Umgebungsluft jedoch gering (trockenes Wüstenklima), kann der Mensch kurzfristig auch extrem hohe Lufttemperaturen und externe Wärmezufuhr tolerieren, da der Gradient des Wasserdampfdrucks von der Haut zur Umgebung sehr groß ist (➤ Kap. 15.2.3).

Perspiratio insensibilis Die Flüssigkeitsmenge, die durch Perspiratio insensibilis dem Organismus verloren geht, beläuft sich auf ca. 20–30 ml/h bzw. 400–600 ml/d. Unter thermoneutralen Umweltbedingungen und bei 50% relativer Luftfeuchtigkeit führt diese Verdunstungsmenge zu einem gleichzeitigen Wärmeverlust von ca. 20–30% des täglichen Grundumsatzes (passive evaporative Wärmeabgabe).

Perspiratio sensibilis Für die glanduläre Schweißabgabe stehen beim Menschen im Durchschnitt 2×10^6 Schweißdrüsen zur Verfügung. Allerdings ergeben sich je nach ethnischer Herkunft erhebliche Unterschiede, so ca. $1{,}5 \times 10^6$ bei den Ainu (Ureinwohner Nordjapans) bis 3×10^6 bei weiblichen Kaukasiern in den USA. Die Schweißdrüsen sind unterschiedlich dicht über die Körperoberfläche verteilt. So finden sich auf dem Rücken ca. 55 Schweißdrüsen pro cm^2, auf der Brust hingegen 155–250/cm^2, an der Fußsohle 350–400/cm^2, in der Handinnenfläche 375–425/cm^2 und in der Ellenbeuge bis zu 751/cm^2. Bei mittleren Hauttemperaturen über 34 °C werden ekkrine Schweißdrüsen aktiviert. Dies geschieht über sympathische Fasern, deren Überträgerstoff Acetylcholin ist (➤ Kap. 15.2.1). Die Schweißdrüsen können trainingsabhängig ihre maximale Schweißmenge von 2 bis auf 4 l/h steigern und die mit dem hypotonen Schweiß (ca. 100 mmol/l) ausgeschiedene Elektrolytmenge reduzieren (unter maximaler Belastung 2,5–5 g/h). So kommt es bei Sportlern und hitzeakklimatisierten Personen zu einer aldosteronvermittelten gesteigerten Rückresorption von Natrium und Chlorid (Na^+-Cl^--Transporter) in den Endstücken von den Ausführungsgängen der Schweißdrüsen sowie auch bei anderen epithelialen Transportsystemen. Hierdurch kann der Elektrolytverlust über den Schweiß um den Faktor 10 vermindert (5–10 mmol/l) werden und der Schweiß verdunstet physikalisch leichter. Bei permanent hohen Schweißverlusten (10 l/d), wie z. B. bei einem längeren Tropenaufenthalt, ist daran zu denken, dass mit dem Schweiß außer NaCl auch Calcium (ca. 30 mg/l), Magnesium (ca. 3 mg/l) und weitere wichtige Spurenelemente (Zink, Eisen, Phosphor) verloren gehen, die ggf. zu ergänzen sind.

Klinik Mukoviszidose

Bei der zystischen Fibrose (Mukoviszidose), einer Gendefektkrankheit, bei der das Membranprotein CFTR (Cystic Fibrosis

Transmembrane Conductance Regulator) gestört ist, ist die Cl^-- und Na^+-Resorption in den Ausführungsgängen der Schweißdrüsen und anderen Organen (Pankreas, Atemwege) vermindert. Dies führt dazu, dass die Elektrolyte im Schweiß 3–4-mal so hoch konzentriert sind wie beim Gesunden. Entsprechende Befunde weisen differenzialdiagnostisch deshalb auf eine Mukoviszidose hin.

Apokrine Schweißdrüsen Neben den ekkrinen Schweißdrüsen besitzt der Mensch auch noch apokrine Schweißdrüsen. Diese sind größer und sondern ein höher konzentriertes Sekret ab, das mit individuell sehr unterschiedlichen Duftstoffen angereichert ist. Die Duftstoffe werden von Bakterien erzeugt, die in den apokrinen Drüsen Fettsäuren abbauen. Apokrine Drüsen treten gemeinsam mit den Haarfollikeln auf und sind beim Menschen im Gegensatz zu vielen Tieren nur in ganz bestimmten Körperarealen anzutreffen (Achselhöhlen, äußerer Gehörgang, Brustwarzenhof, Augenlider, Genitalbereich). Sie stehen unter adrenerger Kontrolle. Ihr Gesamtbeitrag zur evaporativen Wärmeabgabe ist im Vergleich zu dem Anteil der ekkrinen Schweißdrüsen gering.

Gesamtwärmeabgabe

In Ergänzung der ➤ Abb. 15.7 schlüsselt die ➤ Abb. 15.8 die Wärmeabgabe (linke Ordinate) nach ihren Anteilen von Konduktion, Konvektion, Evaporation und Strahlung auf und gibt den Verlauf der mittleren Hauttemperatur (rechte Ordinate) in Abhängigkeit von der Lufttemperatur (Abszisse) wieder.

Wärmeabgabe bei Indifferenztemperatur Die Indifferenztemperatur liegt in einem Bereich zwischen 27 und 31 °C Lufttemperatur (➤ Abb. 15.8), und die Gesamtwärmeabgabe erreicht bei 31 °C ihren niedrigsten Wert. Die Wärmeabgabe durch Konduktion (Leitung) und Konvektion zusammen sowie die Abgabe über Evaporation halten sich ungefähr die Waage und ändern sich bei einer Zu- oder Abnahme der Lufttemperatur innerhalb des Indifferenzbereichs kaum. Der Anteil der Strahlung überwiegt deutlich, nimmt aber, je wärmer es wird, ab, da sich die Temperaturdifferenzen zwischen Luft- und mittlerer Hauttemperatur verringern (➤ Kap. 15.1.1).

Wärmeabgabe unterhalb der Indifferenztemperatur Fällt die Lufttemperatur im Bereich der Indifferenzzone um 3 °C von 31 auf 28 °C, nimmt die mittlere Hauttemperatur um ca. 1,5 °C von 35 auf 33,5 °C ab. Diese deutliche Änderung der mittleren Hauttemperatur beruht auf der rasch einsetzenden Vasokonstriktion der Hautgefäße (Körperschale) bei fallender Umgebungs- bzw. Hautemperatur. Im Bereich der Indifferenzzone werden somit Wärmeabgabe bzw. Wärmekonservierung vor allem durch eine Zunahme oder Abnahme der Hautdurchblutung geregelt („trockene Wärmeabgabe").

Sinkt die Lufttemperatur weiter, folgt die mittlere Hauttemperatur dieser Entwicklung. Der Temperaturgradient zwischen Haut- und Lufttemperatur nimmt dabei deutlich zu. Bei 20 °C Lufttemperatur liegt die mittlere Hauttemperatur bei ca. 30 °C ($\Delta T = 10$ °C). Daher nimmt die Wärmeabgabe durch Strahlung

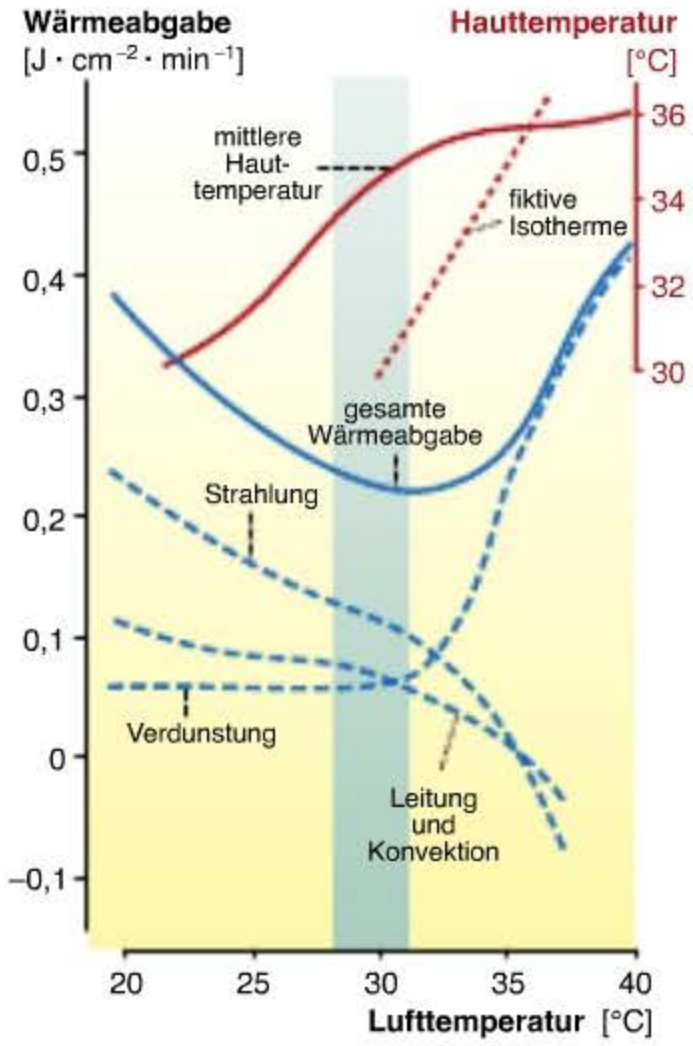


Abb. 15.8 Gesamtwärmeabgabe und ihre Teilkomponenten sowie mittlere Hauttemperatur bei verschiedenen Lufttemperaturen (Windgeschwindigkeit 0,1 m/s, relative Feuchtigkeit 50%) für den unbekleideten Erwachsenen unter Ruhebedingungen. Gesamtwärmeabgabe und Teilkomponenten (blaue durchgezogene und gestrichelte Kurven, linke Ordinate), mittlere Hauttemperatur (rote durchgezogene Kurve, rechte Ordinate), Indifferenzbereich (grün), fiktive Isotherme von Haut und Lufttemperatur (gepunktete rote Linie) [15.10].

nahezu linear mit abfallender Lufttemperatur zu. Die Schweißdrüsen sind inaktiviert, und der Beitrag von ca. 0,05 J × cm^{-2} × min^{-1} resultiert aus den Wärmeverlusten durch die Wasserabgabe per Diffusion *(Perspiratio insensibilis)*.

MERKE

Unterhalb der Indifferenztemperatur ist die Wärmeabgabe durch Strahlung am höchsten.

Wärmeabgabe oberhalb der Indifferenztemperatur Völlig anders verhält es sich mit den Komponenten der Wärmeabgabe oberhalb der Indifferenzzone (Lufttemperatur > 31 °C). Hier kommt der Verdunstung die zentrale Rolle bei der Wärmeabgabe zu, während der Beitrag von Strahlung, Konduktion und Konvektion abnimmt. Bei 36 °C Lufttemperatur führen die letztgenannten Mechanismen sogar dazu, dass dem Körper Wärme aus der Umwelt zugeführt wird (Umkehr der Wärmeströme). Dass die mittlere Hauttemperatur nicht einfach linear mit der Lufttemperatur ansteigt, verdeutlicht die fiktive Isotherme (gepunktete Linie in ➤ Abb. 15.8) der Lufttemperatur. Zwischen 33 und 38 °C Lufttemperatur zeigt die Hauttemperatur bei knapp unter 36 °C einen nahezu horizontalen Verlauf. Das erklärt sich dadurch, dass bei Überschreiten der Schwitz-

schwelle (mittlere Hauttemperatur > 35,5 °C) die rasch ansteigende Evaporationsrate zur Kühlung der Haut führt.

MERKE

Oberhalb der Indifferenztemperatur ist die Wärmeabgabe durch Verdunstung am höchsten.

Wärmeabgabe im Wasser

Die Indifferenztemperatur (Behaglichkeitstemperatur) für den unbekleideten, ruhenden Menschen liegt an der Luft bei ca. 27–31 °C (➔ Abb. 15.8), im Wasser jedoch auf einem höheren Niveau und in einem engeren Temperaturbereich (35–36 °C). Dies ist zurückzuführen auf die besonderen physikalischen Eigenschaften von Wasser im Vergleich zur Luft: Wasser besitzt im Vergleich zu Luft eine 25-fach größere Wärmeleitfähigkeit und eine 4000-fach größere spezifische Wärmekapazität. Die Wärmeübergangszahl für Konvektion und Konduktion im Wasser ist erhöht, weil insbesondere die Grenzschicht über der Haut mit ihrer laminaren Strömung auf ein Zehntel ihrer Dicke in Luft verringert ist.

MERKE

Der unbekleidete Mensch kann bereits bei Wassertemperaturen unter 25 °C durch Wärmeproduktion die Wärmeverluste im Wasser nicht mehr ausgleichen (➔ Tab. 15.2).

Die Grenzschicht zwischen Wasser und Haut stellt praktisch keine Wärmeisolation für den Organismus dar. So wird die aus dem Körperkern in die Körperschale transportierte Wärmemenge sehr rasch ins Wasser abgegeben (hoher Wärmeabgabekoeffizient). Der Wärmeabgabekoeffizient wird bei aktiven Schwimmbewegungen noch um etwa das Dreifache gesteigert. Die einsetzende Unterkühlung führt zu einer erhöhten Viskosität der Muskulatur, sodass ein größerer Kraftbedarf erforderlich ist. Eine kältebedingt reduzierte Nervenleitungsgeschwindigkeit führt zu einer verminderten Effektivität des motorischen Systems. Die absinkende Bluttemperatur verschiebt die Sauerstoffbindungskurve nach links, was zwar die Aufnahme von Sauerstoff in der Lunge verbessert, die Abgabe des Sauerstoffs an das Gewebe jedoch verschlechtert.

Tab. 15.2 Überlebenszeit des Menschen in Wasser verschiedener Temperatur [15.11].

Wassertemperatur [°C]	Überlebenszeit [min]	
	unbekleidet	bekleidet
0	12	> 12
5	20–30	40–60
10	60	220
15	90–120	240–300
20	900	> 900

15.2 Temperaturregulation

Zur Orientierung

Die Aufgabe des Temperaturregulationssystems besteht darin, die Körpertemperatur in engen Grenzen konstant zu halten. Die Steuerzentren dafür liegen im Hypothalamus. Die autonomen Mechanismen der Temperaturregulation (Hautdurchblutung, Schwitzen) erlauben unter extremen Umweltbedingungen in gewissem Umfang eine Akklimatisation, wenngleich in begrenztem Maße. Wesentlich wichtiger für den Menschen sind verhaltensabhängige Maßnahmen zur Temperaturkontrolle (Kleidung, Behausung, Heizung).
Bei extremen Umgebungsbedingungen und einem Versagen der Regulationsmechanismen sind – insbesondere bei Kindern und älteren Menschen – Hypo- und Hyperthermie möglich.

15.2.1 Regelsystem und Regelkreis

MERKE

Die Aufgabe des Temperaturregulationssystems besteht darin, die Körpertemperatur in einem engen Bereich zu halten, sodass ein Gleichgewicht zwischen Wärmebildung und Wärmeabgabe besteht.

Diese konstante Körpertemperatur ermöglicht es anderen wichtigen regulatorischen Systemen (z. B. Herz-Kreislauf-System), ihre Aufgaben wahrzunehmen. Hierzu stehen dem Organismus eine Reihe von autonomen Regulationssystemen sowie insbesondere auch adäquate kognitive Verhaltensanpassungen zur Verfügung (➔ Abb. 15.9). Das Temperaturregulationssystem endothermer Organismen kann man mit einem technischen Temperaturregelkreis aus verschiedenen Gliedern vergleichen (➔ Abb. 15.9). Die Regelgröße ist die Körpertemperatur, ein sich aus den lokalen Temperaturen vieler Körperstellen ergebender integrativer Wert.

Komponenten des Regelkreises

Sensoren Zur Erfassung von Haut- und Kerntemperaturen (Istwerte der Regelgröße) gibt es Kalt- und Warmrezeptoren in der Haut und im Körperkern. Über afferente sensorische Nervenfasern sind diese äußeren (Körperschale) und inneren (Körperkern) Thermorezeptoren mit dem Rückenmark und dem Hypothalamus verbunden, der als Regelzentrum (Regler) der Temperaturregulation angesehen wird.
173 Text: Funktionsweise der Kalt- und Warmrezeptoren

Regler In der präoptischen Area des vorderen Hypothalamus werden die Istwerte der Körperschale und des Körperkerns mit einem Sollwert verglichen. In technischen Systemen (z. B. Klimaanlage) wird dieser Sollwert durch ein Temperaturreferenzsignal geschaffen, das in den Regelkreis eingebracht

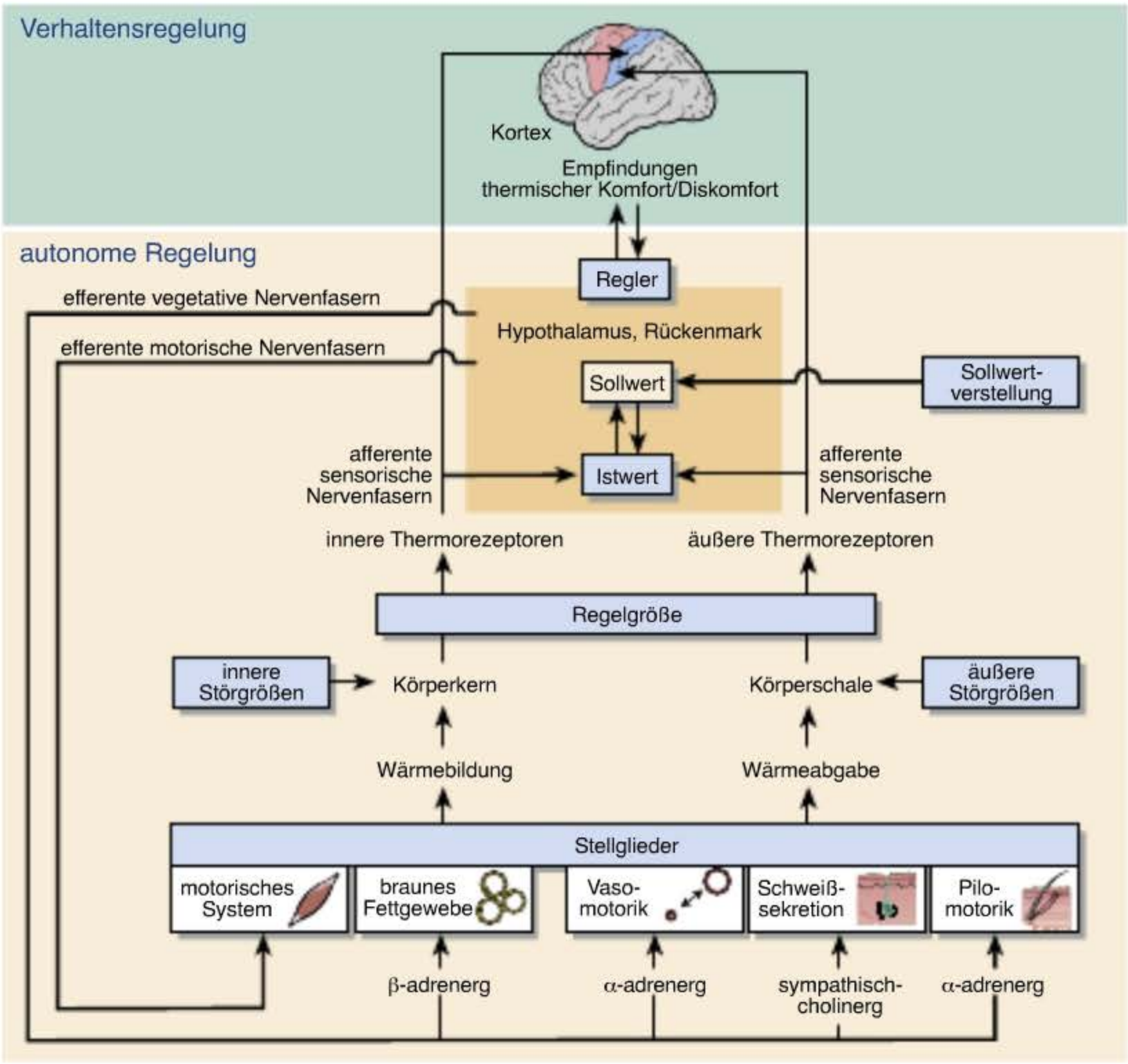


Abb. 15.9 Temperaturregulation (Schema). Verhaltensregelung (grün), autonome Regelung (orange), regeltechnische Begriffe (blau).

wird. Im Hypothalamus vermutet man analog hierzu spezielle Neurone, die dieses Signal unabhängig von der Temperatur erzeugen. Diese Neurone konnten jedoch bisher nicht in hinreichender Anzahl und mit entsprechend kontinuierlicher Aktivität im Hypothalamus nachgewiesen werden.

Regulationsmechanismen

Autonome Regulation Weichen Istwert und Sollwert voneinander ab, werden durch das autonome Nervensystem über efferente vegetative Nervenfasern verschiedene Stellglieder im Regelkreis (motorisches System, braunes Fettgewebe, Vasomotorik, Schweißsekretion, Pilomotorik) verändert, und zwar im Sinne positiver bzw. negativer Rückkoppelung (➢ Abb. 15.9). Ein Absinken der Körperkerntemperatur unter den vom Hypothalamus vorgegebenen Sollwert führt zu:

- einer Vasokonstriktion der Haut- und Schalengefäße (negative Rückkoppelung), wodurch die Wärmeabgabe über die Körperschale gedrosselt wird (➢ Kap. 15.1.2),
- einem Aufrichten der Haare (Pilomotorik, „Gänsehaut"), was die isolierende Grenzschicht über der Haut verbreitert und damit die Wärmeabgabe vermindert (➢ Kap. 15.1.1),
- einer erhöhten Wärmebildung durch Kältezittern.

Liegt der Istwert andererseits über dem Sollwert, werden all jene Mechanismen, die einen weiteren Anstieg der Körpertemperatur hervorrufen könnten (motorisches System), gedämpft (negative Rückkoppelung) und die Mechanismen der Wärmeabgabe verstärkt (Vasodilatation in der Körperschale, Erhöhung der Schweißsekretion).

MERKE

Diese verschiedenen Abwehrmaßnahmen zur Aufrechterhaltung der Körperkerntemperatur laufen reflektorisch ab und sind willkürlich nicht zu beeinflussen (autonome Regelung).

Verhaltensregelung Die bewussten Empfindungen zum thermischen Komfort oder Diskomfort werden im sensorischen Kortex erzeugt. Dieser erhält über den Tractus spinotha-

lamicus und die unspezifischen medialen Thalamusregionen die Erregungen der inneren und äußeren Kalt- und Warmrezeptoren. Bei deutlichem thermischem Diskomfort kommt es nicht nur zur Stimulierung der autonomen Gegenmaßnahmen, sondern auch über den Kortex vermittelt zu Änderungen des Verhaltens, z. B. Auswahl wärmerer Kleidung oder Aufsuchen eines beheizten Raums bei Kälte.

15.2.2 Zyklische Änderungen der Körpertemperaturen und hormonelle Einflüsse

Zirkadianer Rhythmus Beim Menschen sind mehr als 100 Messgrößen von Organfunktionen bekannt, bei denen eine ausgeprägte zirkadiane Rhythmik nachgewiesen ist. Hervorgerufen werden diese zirkadianen Schwankungen durch Zeitgeber, die im Hypothalamus lokalisiert sind. Diese endogenen Zeitgeber werden durch exogene Faktoren (hell, dunkel) synchronisiert. Die zirkadianen Rhythmen versetzen den Organismus in die Lage, sich möglichst frühzeitig auf regelmäßig wiederkehrende Umweltveränderungen einzustellen.

MERKE

Die Körperkerntemperatur ist in der zweiten Nachthälfte am niedrigsten und am späten Nachmittag bzw. frühen Abend am höchsten (➢ Abb. 15.10a).

Den zirkadianen Körpertemperaturschwankungen liegt eine Sollwertverstellung des zentralen Reglers zugrunde. Der zyklische Verlauf der Körpertemperatur bleibt auch erhalten, wenn der normale Hell-dunkel-Wechsel von Tag und Nacht als äußerer Zeitgeber entfällt (➢ Abb. 15.10b). Ferner verlängert sich beim Menschen bei weitgehendem Entzug von äußeren Zeitgebern (Bunkerversuche) die zirkadiane Periodenlänge des Temperaturzyklus auf etwa 25,3 Stunden. Fehlen die äußeren Zeitgeber (➢ Abb. 15.10b), treten die niedrigsten Körpertemperaturen im Dauerdunkel etwa 6–8 Stunden vor dem Aufstehen auf, mit Zeitgeber und normalem Hell-dunkel-Wechsel hingegen ca. 0–4 Stunden vor dem Aufwachen. Außerdem erkennt man in ➢ Abb. 15.10a und b, dass die dynamischen Änderungen der Körperkerntemperatur im Tag-Nacht-Verlauf weniger ausgeprägt sind.

Menstruationszyklus Der Menstruationszyklus der Frau beträgt 28 ± 4 Tage und untergliedert sich in eine Follikel-, Ovulations- und Lutealphase (Gelbkörperphase). Durch das luteinisierende Hormon (LH) kommt es zur Ovulation, und in der Folge produziert der rupturierte Follikel Östradiol statt Progesteron.

MERKE

Progesteron führt postovulatorisch zu einer Erhöhung der Kerntemperatur um ca. 0,5 °C in der Gelbkörperphase des Zyklus (➢ Abb. 15.10c).

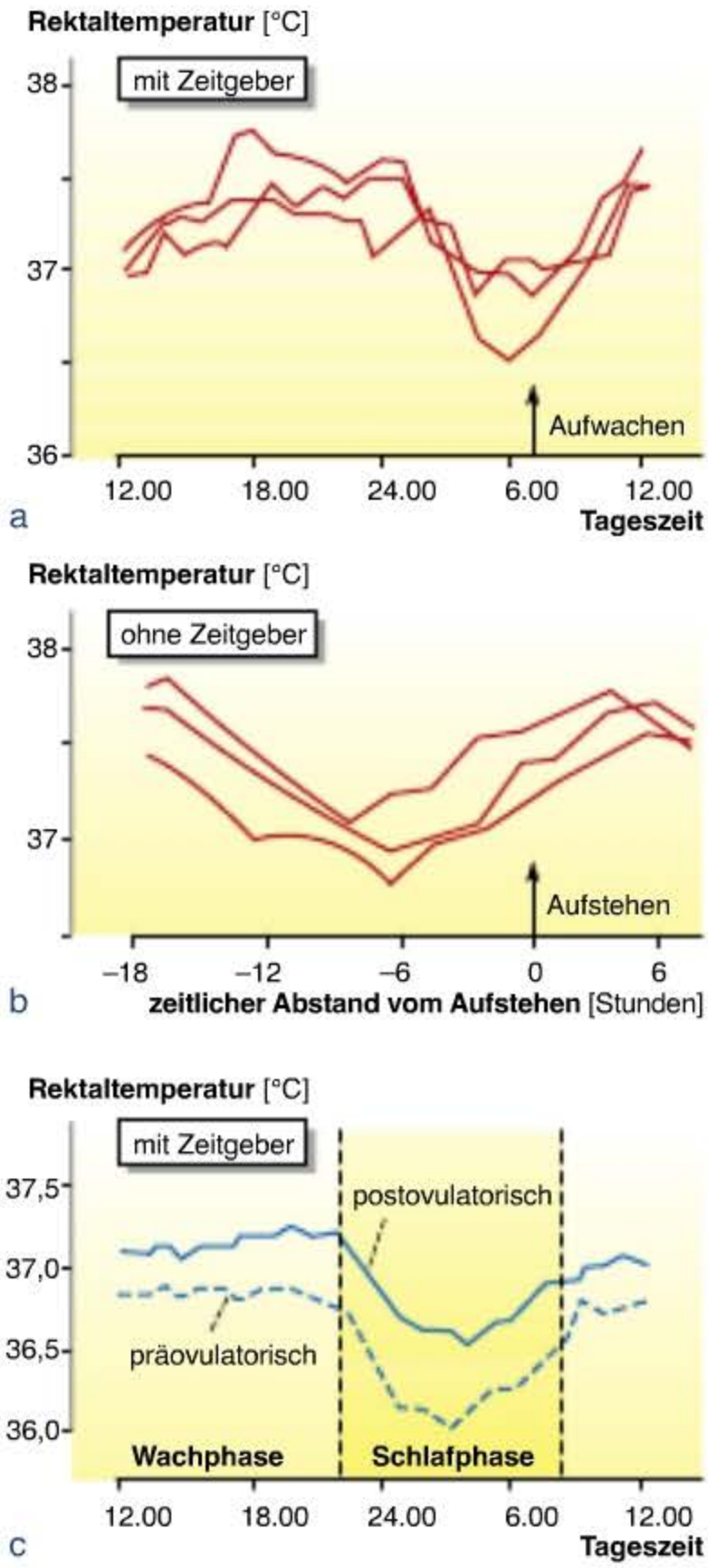


Abb. 15.10 Verlauf der Rektaltemperatur mit und ohne äußere Zeitgeber.

a Rektaltemperatur einer nackten, in einer Klimakammer ruhenden Versuchsperson. Messungen an 3 Tagen jeweils über 24 Stunden (12 : 12-stündiger Hell-dunkel-Wechsel).

b 24-Stunden-Ausschnitte aus jeweils dreiwöchigen kontinuierlichen Registrierungen der Rektaltemperatur von 3 Versuchspersonen, die ohne äußeren Zeitgeber einzeln in einem Bunker im Dauerdunkel lebten. Wegen der Desynchronisierung ist ein Bezug zur Tageszeit in b nicht möglich. Gemeinsamer Bezugspunkt für beide Kurvenscharen in a und b ist der Zeitpunkt des Aufwachens bzw. des Aufstehens [15.12].

c Mittelwerte der Rektaltemperaturen von 8 weiblichen Versuchspersonen, gemessen in der ersten (präovulatorisch) bzw. zweiten (postovulatorisch) Hälfte des Menstruationszyklus (14 : 10-stündiger Hell-dunkel-Wechsel) [15.13].

Die Erhöhung der Kerntemperatur wird vermutlich durch eine von Progesteron vermittelte Sollwertverstellung im Hypothalamus hervorgerufen.

Schilddrüsenhormone und Catecholamine Die Schilddrüsenhormone Thyroxin (Tetrajodthyronin, T_4) und Trijodthyronin (T_3) führen zur einer Steigerung des Stoffwechsels und des Grundumsatzes. Eine Überfunktion der Schilddrüse (Hyperthyreose) äußert sich u. a. in körperlicher Unruhe, Schwitzen, feuchter Haut, gesteigertem Appetit und Körpergewichtsverlust. Eine Unterfunktion der Schilddrüse (Hypothyreose) führt zu Symptomen wie Müdigkeit, Frösteln, kalter Haut, niedrigem Blutdruck und geringem Appetit. Catecholamine haben vielfältige Wirkungen auf das Herz-Kreislauf-System und den Stoffwechsel, wie z. B. eine erhöhte Freisetzung von Kohlenhydraten und Fetten aus den Speicherorganen, eine Steigerung des Herzminutenvolumens und des Blutdrucks, eine vermehrte Durchblutung der Skelettmuskulatur und eine gleichzeitige Abnahme der Durchblutung des Magen-Darm-Trakts und der Hautgefäße (➤ Kap. 15.1.1). In Stresssituationen (Notfallreaktionen) mit vermehrter Ausschüttung von Schilddrüsenhormonen und Catecholaminen wirken diese Hormone in Bezug auf die Körpertemperatur damit synergistisch.

15.2.3 Temperaturakklimatisation und -adaptation

Der Mensch verfügt kaum über natürliche anatomisch-morphologische Schutzmechanismen (dichtes Fell, dickes Unterhautfettgewebe). Besonders unter extremen Umweltbedingungen (Polargebiete, Hochgebirge) besteht für den Menschen ein hoher Temperaturgradient vom Körperkern über die Haut (Mikroklima) zur Umgebung (Expositionsklima; ➤ Abb. 15.11), der zu einer raschen Auskühlung (Hypothermie) des Organismus führen kann. Auf der anderen Seite beeinflusst gerade die Temperatur die meisten Umsatzraten physikalischer, biochemischer und physiologischer Parameter. Viele endotherme und ektotherme Organismen zeigen bei mehrfachen thermischen Belastungen Anpassungsvorgänge, z. B. im Hinblick auf die Hautdurchblutung, Herzfrequenz oder den Metabolismus. Wird der Organismus diesen Umweltbedingungen nicht mehr ausgesetzt, werden die erworbenen Anpassungen zurückgenommen. Als Q_{10} bezeichnet man in diesem Zusammenhang das Verhältnis einer physiologischen Reaktions-/Anpassungsrate bei einer vorgegebenen Temperatur im Vergleich zur Rate bei einer um 10 °C niedrigeren Temperatur. Normalerweise beträgt dieser Q_{10}-Wert 2–3.

Neuere Untersuchungen haben nachgewiesen, dass wesentliche Schritte der menschlichen Evolution im Bereich des ostafrikanischen Grabenbruchs in moderaten Höhenlagen stattgefunden haben. Hierauf weisen zahlreiche anatomische, biochemische und physiologische Anpassungen des Menschen hin, wobei auffallend ist, dass der Mensch sich besser an eine Wärme- als eine Kältebelastung anpassen kann. Im Hinblick auf die globale Verbreitung des Menschen einschließlich der Höhen- und Polargebiete kommt diesen Anpassungsmechanismen allerdings nur eine sehr begrenzte Bedeutung zu (➤ Abb. 15.11). Eine wesentlich wichtigere Rolle spielt ein vernünftiges Verhalten sowie die Nutzung kultureller und technischer Errungenschaften (z. B. Behausung, Bekleidung, Feuer).

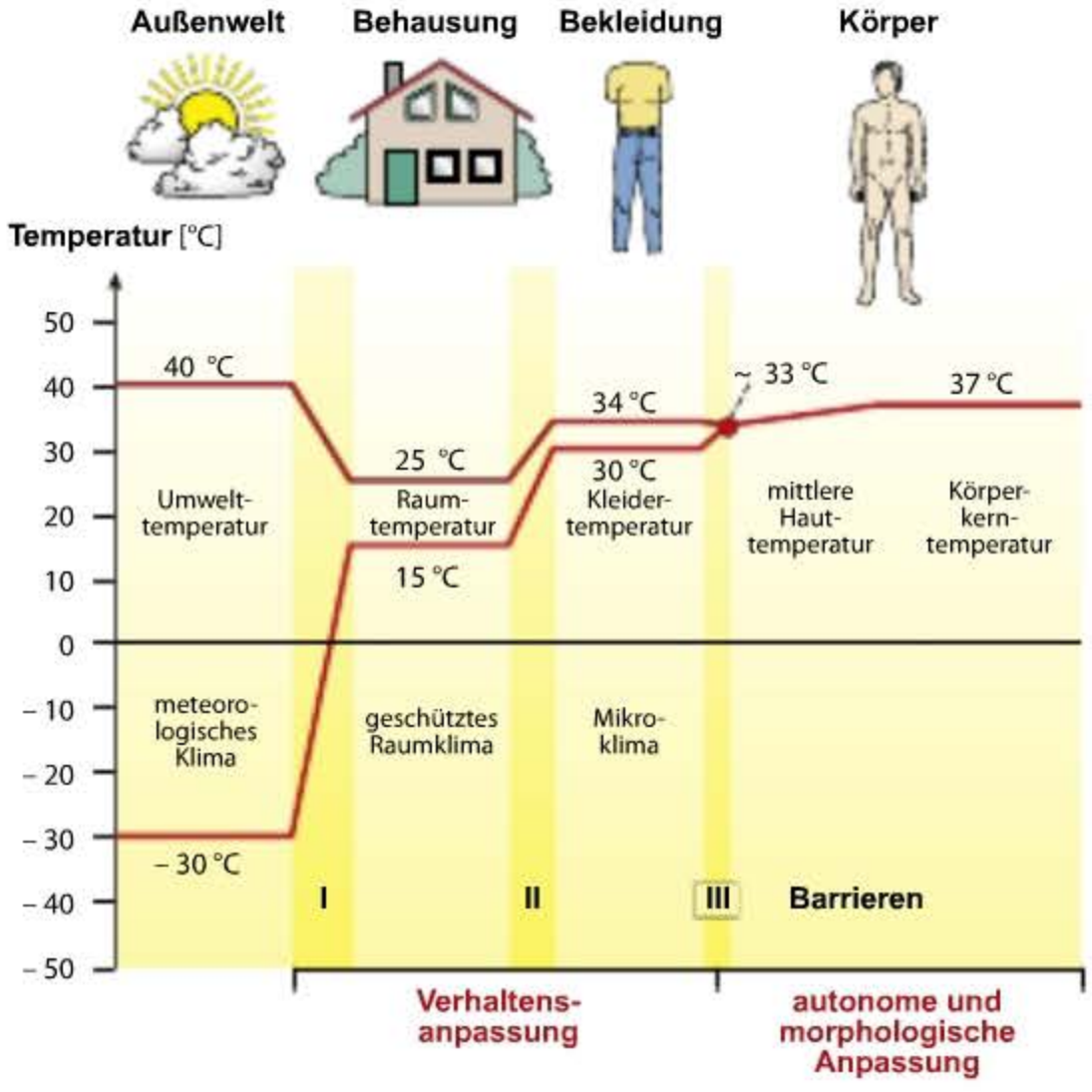


Abb. 15.11 Regulationsbreite der autonomen und morphologischen Anpassungen beim Menschen im Vergleich zur Verhaltensanpassung [15.14].

Akklimatisation an Kälte

Kältehabituation Zur Kältetoleranzakklimatisation des Menschen liegen nur wenige Hinweise vor. Dazu gehört, dass bei längerer Kälteexposition ein erhöhter Energieumsatz und damit eine vermehrte Wärmebildung beobachtet wird. Dabei ist die Schwelle sowohl zur erhöhten Wärmebildung als auch zum Kältezittern hin zu tieferen Körpertemperaturen verschoben. Gleichzeitig findet man auf sensorischer Seite, dass unbehagliche Kälteempfindungen geringer werden. Entsprechende Anpassungen werden als Kältehabituation bezeichnet und bei verschiedenen Bevölkerungsgruppen beobachtet, z. B. Alacaluf-Indianern auf Feuerland, australischen Aborigines, Lappen in Finnland sowie zum Teil auch bei jenen Personen, die wiederholt kalten Arbeitsbedingungen ausgesetzt sind (Fischer, Ama-Taucherinnen). Diese Gewöhnung beruht offenbar auf einer veränderten Verarbeitung sensorischer Reize, z. B. schlafen zu können, obgleich ein Kältezittern durch Abfall der Körperschalen- und Körperkerntemperatur ausgelöst wird. Nicht kälteadaptierte Personen sind hierzu nicht in der Lage.

Weitere Anpassungsmechanismen Ama-Taucherinnen in Japan zeigen 2 weitere Anpassungsstrategien. Zum einen ist die Vasokonstriktion im Bereich ihrer Finger verstärkt, was zu einem geringeren Wärmeverlust aufgrund einer vergrößerten Isolationsschicht führt. Außerdem ist die Wärmeleitfähigkeit ihres Gewebes bei gleicher Unterhautfettschichtdicke im Vergleich zu einem nicht kälteadaptierten Kontrollkollektiv herabgesetzt. Dies beruht vermutlich darauf, dass die Ama-Taucherinnen durch ihre wiederholten Kaltwasser-Immersionen eine tiefere Kerntemperatur tolerieren, bevor sie zu zittern beginnen. Wird das Kältezittern länger unterdrückt, bleibt die Muskeldurchblutung in den Extremitäten erniedrigt, was die Isolationsschicht zum Körperkern verbreitert und die Wärmeverluste begrenzt. Im Vergleich hierzu führen Personen, die frühzeitig mit dem Kältezittern beginnen, mehr Wärme an das Wasser ab.

Akklimatisation an Wärme

Auch bei der Wärme- oder Hitzeakklimatisation können 2 verschiedene Anpassungsformen unterschieden werden. Die eine Form beschreibt die Akklimatisation von zuvor nicht adaptierten Menschen an Wärme- und Hitzebelastungen bei längerfristiger Exposition (Wochen, Monate, Jahre), wie sie z. B. bei Tropenaufenthalten oder Hochofenarbeitern auftritt. Hiervon zu unterscheiden sind jene Anpassungsformen, die man bei einheimischen Tropen- und Wüstenbewohnern beobachten kann, die seit mehreren Generationen diesen Umweltbedingungen ausgesetzt gewesen sind.

Autonome Wärmeakklimatisation

Zu den wesentlichen Mechanismen der langfristigen Wärmeakklimatisation des Menschen gehören:

- eine Senkung der Schwitzschwelle,
- eine vergrößerte Schweißmenge,
- eine Senkung des Elektrolytgehalts im Schweiß.

Die maximale Schweißproduktion ist, bezogen auf die Körpermasse oder -oberfläche beim Menschen, deutlich größer als bei jedem anderen Organismus.

Schwitzschwelle und Schweißmenge Wenn der Mensch schneller anfängt zu schwitzen und zudem mehr schwitzt, bleibt die Hauttemperatur niedrig (wichtig für den Gradienten des Wärmestroms vom Körperkern zur Körperschale), und die Körperkerntemperatur steigt langsamer an.

Elektrolytgehalt Der niedrigere Elektrolytgehalt des Schweißes hat mehrere Auswirkungen:

- dem Organismus bleiben Elektrolyte erhalten, d. h., einer Mangelversorgung des Organismus wird entgegengewirkt,
- der Schweiß verdunstet leichter,
- es werden mehr Plasmaproteine gebildet.

Die erhöhte Menge an Plasmaproteinen steigert langfristig das Plasmavolumen um 10–20%, der Hämatokrit sinkt entsprechend, und das Herz-Kreislauf-System ist damit – bereits vor einer entsprechenden Belastung – in einer besseren Ausgangslage. Eventuelle Flüssigkeitsverluste, die mit einer Verminderung des Plasmavolumens einhergehen (Viskositätserhöhung), können besser toleriert werden. Außerdem ist die Herzfrequenz bereits unter Ruhebedingungen vermindert. Bei Körperarbeit können deshalb vergleichbare Belastungen mit niedrigeren Herzfrequenzen bewältigt werden. All die genannten Faktoren tragen dazu bei, dass die Körperkerntemperatur (Rektaltemperatur) unter Belastungsbedingungen langsamer ansteigt

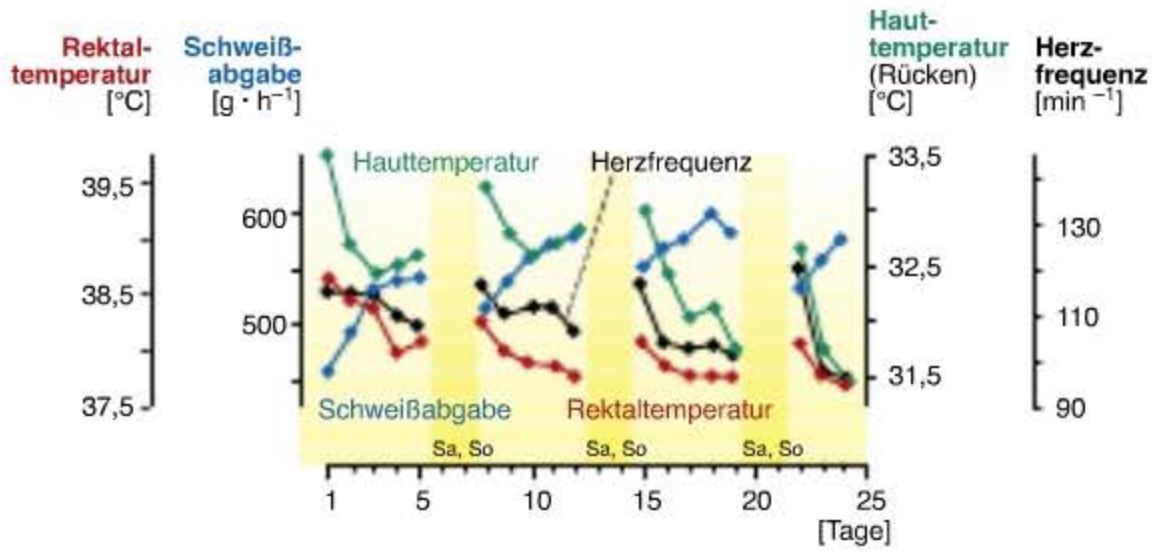


Abb. 15.12 Akklimatisation bei mehrwöchiger, täglich wiederholter Hitzearbeit. Herzfrequenz, Rektaltemperatur, Hauttemperatur und Schweißabgabe eines mit Shorts bekleideten Mannes bei dreistündigem Gehen (3 km/h) bei 45 °C Raumtemperatur mit 25% relativer Luftfeuchtigkeit. Mittelwerte bei dreistündiger Arbeitszeit, Wochenenden (Sa, So) ausgenommen [15.2].

als bei nicht adaptierten Personen (➤ Abb. 15.12). Die langfristigen Hitze- und Wärmeakklimatisationsprozesse weisen damit eine große Ähnlichkeit zu jenen Anpassungen auf, die man bei Ausdauertrainierten beobachten kann.

Verhaltensanpassung

Die Kapazität der autonomen Anpassungen ist beim Menschen relativ begrenzt. Deshalb müssen diese autonomen Anpassungen durch entsprechende Verhaltensanpassungen ergänzt werden.

Arbeitsrhythmus Hierzu zählen z. B. die Anpassung des Arbeitsrhythmus an die klimatischen Bedingungen. Beim Aufenthalt in der Wüste bedeutet dies, dass die körperlichen Arbeiten entweder in den frühen Morgenstunden, in den späten Abendstunden oder in der Nacht durchgeführt werden sollten. Hierdurch werden hohe Belastungsspitzen am Tage vermieden (langwellige Strahlungsmaxima der Sonne).

Flüssigkeitszufuhr Die Flüssigkeitszufuhr und – bei sehr großen Schweißverlusten und eingeschränkter Verfügbarkeit einer ausgeglichenen Kost – auch zusätzliche Salzaufnahme müssen immer wieder bewusst vorgenommen werden. Durstempfinden und Salzappetit sind bei großen Verlusten inadäquat. Wadenkrämpfe in der Nacht weisen auf entsprechende Mangelerscheinungen im Elektrolythaushalt hin.

Bekleidung Die Bekleidung sollte möglichst viel Hautoberfläche bedecken, wasserdampfdurchlässig und weit geschnitten sein, um eine Luftzirkulation entlang der Körperachse (natürli-

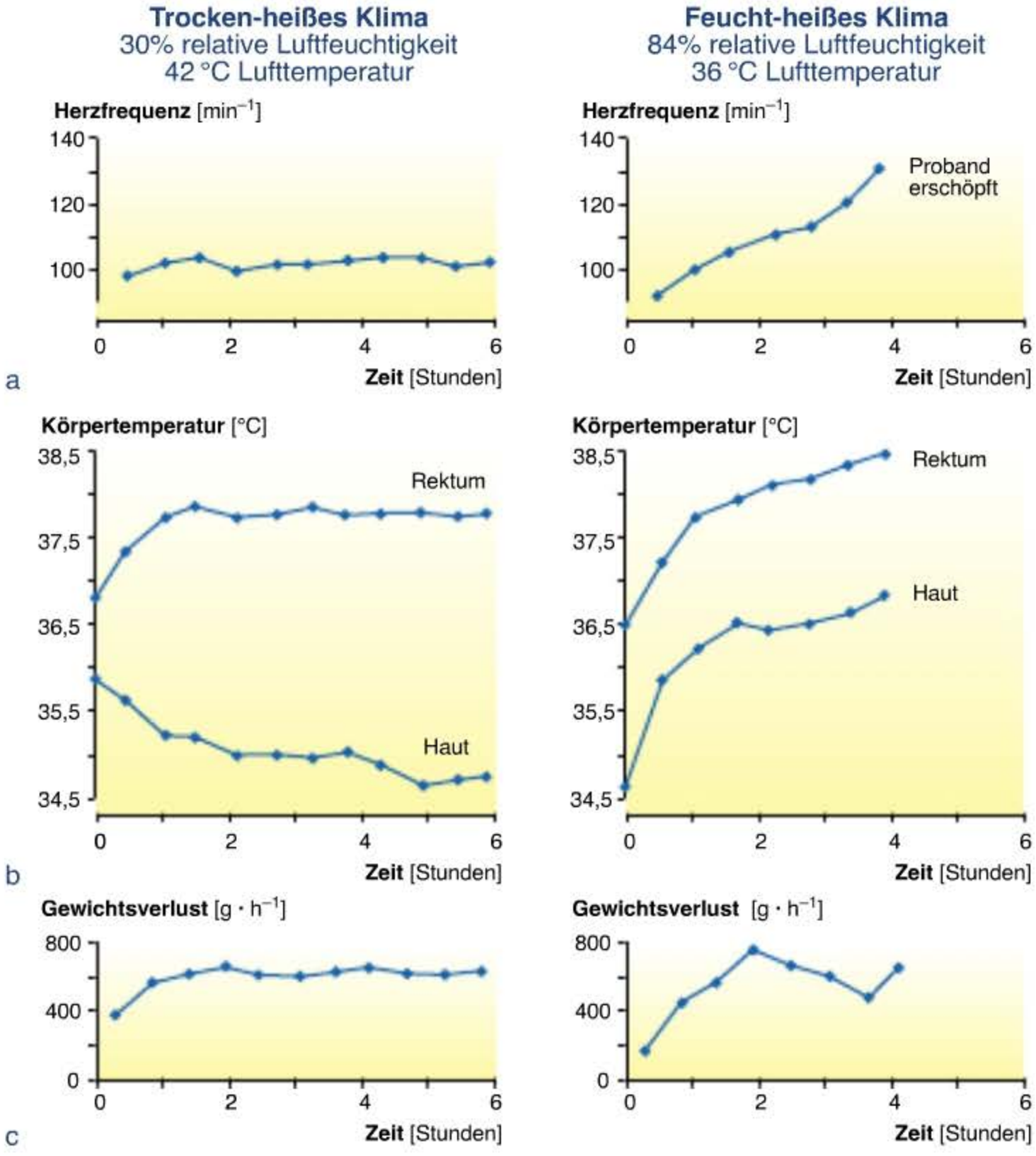


Abb. 15.13 Einfluss der Luftfeuchtigkeit auf die Temperaturregulations- und Arbeitsfähigkeit des Menschen bei mehrstündiger leichter Arbeit (3,5 km/h Gehen in der Ebene) in warmer Umgebung bei 2 verschiedenen Klimazuständen [15.2].
a Verlauf der Herzfrequenz.
b Rektal- und Hauttemperatur.
c Gewichtsverlust durch Schwitzen.

che Konvektion, angenehmes Mikroklima) zu ermöglichen. Die Farbe der Kleidung spielt, entgegen der landläufigen Meinung, eine weitaus geringere Rolle als deren Materialbeschaffenheit und Zuschnitt.

Hitzetoleranzadaptation

Adaptive Heterothermie Eine spezielle Form der Hitzeadaptation lässt sich bei großen Tieren (Giraffe, Kamel) in heißen Klimazonen beobachten, die sog. adaptive Heterothermie. Diese Lebewesen setzen ihre Schwitzschwelle herauf und ihre Zitterschwelle herunter; sie verbreitern damit den Bereich, in dem Veränderungen der Körperkerntemperatur toleriert werden. Dadurch werden Schweißmengen gespart und eine frühzeitige Wärmebildung durch Kältezittern bei Abfall der Körperkerntemperatur unterdrückt. Der Körper speichert dafür über den Tag größere Wärmemengen und gibt diese bei Nacht durch Konvektion und Strahlung an die kühle Umgebung ab. Dies ist unter ariden (wüstenhaften) Umweltbedingungen mit geringer Verfügbarkeit von Wasser eine sinnvolle Strategie.

174 Text: Spezielle Adaptationsmuster: Starre, Winterschlaf und Sommerruhe

Heraufsetzung der Schwitzschwelle Bei Naturvölkern, die in den Tropen leben, ist gleichfalls eine Heraufsetzung der Schwitzschwelle festgestellt worden. Auch diese kann man im Sinne eines Spareffektes interpretieren (Ökonomisierung). Allgemein verträgt der Mensch ein trocken-heißes Klima (Wüstenklima) besser als ein feucht heißes Klima (Tropen), da die hohe Luftfeuchtigkeit und Windstille in den Tropen die Wärmeabgabemechanismen erschweren (➤ Abb. 15.13).

15.2.4 Spezielle Temperaturregulation

Temperaturregulation bei körperlicher Arbeit

Wärmeproduktion bei körperlicher Arbeit

Die maximale Sauerstoffaufnahme ($\dot{V}_{O_2max}$) hängt entscheidend von der maximalen Herzfrequenz (HF_{max}), dem maximalen Schlagvolumen (SV) und der maximalen arteriovenösen Sauerstoffdifferenz (AVD_{O_2}) ab:

$$\dot{V}_{O_2max}\,[\text{ml } O_2/\text{min}] = HF_{max}\,[\text{Schläge/min}] \times SV_{max}\,[\text{ml}] \times AVD_{O_2}\,[\text{ml } O_2/\text{ml}]$$

Die Umweltbedingungen (P_{O_2}, Lufttemperatur und Strahlungstemperaturen, Luftfeuchtigkeit, Windbewegungen) können die maximale Sauerstoffaufnahme nachhaltig beeinflussen. Verringert sich im Zuge einer körperlichen Ausdauerbelastung z. B. das Blutvolumen (starkes Schwitzen, unzureichende Flüssigkeitsaufnahme), fällt auch das SV und damit die $\dot{V}_{O_2max}$ ab. Muss aus thermoregulatorischen Gründen die Schalendurchblutung gesteigert werden, geht dieses Blutvolumen der stoffwechselaktiven Muskulatur verloren, und die maximale AVD_{O_2} ist vermindert. Unter Ruhebedingungen liegt die Sauerstoffaufnahme des Skelettmuskels bei ca. 1,5 ml × kg^{-1} × min^{-1} und kann unter körperlicher Aktivität auf das 10-Fache gesteigert werden. Die gesamte Wärmeproduktion des erwachsenen Menschen unter Ruhebedingungen (➤ Kap. 15.1.1) entspricht einer Leistung von ca. 80 W und kann bis auf 1000 W ansteigen. Diese Wärmeproduktion wird z. B. bei Ausdauerbelastungen wie einem Marathon oder Triathlon bei ausreichenden Energiereserven bzw. kontinuierlicher Energie- und adäquater Flüssigkeitszufuhr über mehrere Stunden aufrechterhalten. Hätte der Mensch die entsprechenden Wärmeabgabemechanismen wie die gesteigerte Evaporation nicht, würde eine derartige Wärmeproduktion die Ausdauerleistungsfähigkeit auf ca. 20 Minuten begrenzen, da alle 5–8 Minuten die Körperkerntemperatur um ca. 1 °C ansteigen würde – mit der Folge einer rasch einsetzenden letalen Hyperthermie.

Wärmeabgabe

Die Gesamtwärmeabgabe vom Körperkern zur Hautoberfläche setzt sich aus 2 Komponenten zusammen:

- fixe Größe, die Wärme konduktiv (passiv) über die inaktive Muskulatur und die subkutanen Hautschichten weiterleitet,
- stark variabler Wärmetransport mithilfe des konvektiven Wärmetransports des Blutes/Kreislaufs.

Der gesteigerte Wärmeabtransport vom Körperkern zur Körperschale durch eine gesteigerte Muskeldurchblutung und eine durchschnittlich bis zu 20-fache Steigerungsmöglichkeit der Hautdurchblutung sowie die Abgabe von überschüssiger Wärme von der Haut an die Umgebung durch Verdunstung von Schweiß ermöglichen eine länger ausgeglichene Bilanz zwischen Wärmeproduktion und Wärmeabgabe.

Hautdurchblutung Lokal weist die Hautdurchblutung recht unterschiedliche Werte auf. So kann sie am Rumpf um den Faktor 7, an der Hand um das 30-Fache und an den Fingern um den Faktor 600 gesteigert werden. Zwar haben die Hände nur einen relativ kleinen Anteil an der Gesamtoberfläche des Körpers, dennoch wird der Wärmehaushalt hier über entsprechende Durchblutungsveränderung ganz wesentlich geregelt.

Schwitzen Pro Gramm verdunsteten Schweiß, einem Ultrafiltrat des Plasmas, gehen dem Organismus ca. 2,5 kJ verloren, wobei die Schweißdrüsen etwa 2–4 l/h, also 30 g/min Schweiß produzieren können.

MERKE

Die maximale Schweißproduktion und auch die Zusammensetzung des Schweißes sind variabel. Neben einer generell niedrigeren Normaltemperatur liegt beim Trainierten bzw. Hitzeadaptierten die Schwitzschwelle niedriger.

Der Trainierte schwitzt früher, sodass seine Körpertemperatur unter vergleichbaren Bedingungen niedriger ist als bei weniger gut Trainierten. Er ist dadurch bei gleichen Umweltbedingungen und gleichen Belastungen in der Lage, eine Leistung länger aufrechtzuerhalten.

MERKE

Die Kühlung der Körperschale durch das Schwitzen ist wichtig, um eine niedrigere Hauttemperatur und somit einen Wärmegradienten vom Körperkern zur Körperschale aufrechtzuerhalten.

Ist die Körperschale wärmer als der Körperkern, wird dem Körperkern über die Gefäße Wärme aus der Körperschale zugeführt (Sauna). Die Wärmeströme kehren sich um, die Körperkerntemperatur steigt.

Atmung Die Wärmemenge, die über die Atmung an die Umwelt abgegeben werden kann, spielt in der Gesamtbilanz der Wärmeströme nur eine untergeordnete Rolle, um eine Hyperthermie zu verhindern. Allerdings können dem Körper bei sehr kalter Lufttemperatur erhebliche Wärmemengen auf diesem Weg entzogen werden.

Altersabhängige Temperaturregulation

Neugeborenes Die thermische Neutralzone des Neugeborenen liegt mit einer Umgebungstemperatur von 32–34 °C (relative Luftfeuchtigkeit ca. 60%) deutlich höher als beim Erwachsenen. Der Grund dafür ist, dass das Neugeborene im Vergleich zum Erwachsenen ein sehr ungünstiges Oberflächen-Volumen-Verhältnis (3-fach größer) besitzt und das Unterhautfettgewebe sehr dünn ausgebildet ist. Es kann aber über das sympathische Nervensystem die zitterfreie Wärmebildung im braunen Fettgewebe aktivieren (➤ Kap. 15.1.2). Bereits 6–8 Wochen nach der Geburt lassen sich deutliche zirkadiane Schwankungen der Kerntemperatur feststellen mit den niedrigsten Werten zwischen 2 und 4 Uhr in der Nacht.

Pubertät Die Schweißproduktion nimmt mit dem Beginn der Pubertät deutlich zu. Dies ist bei sportlichen Ausdauerbelastungen unter warmen, insbesondere feuchtwarmen Umweltbedingungen zu berücksichtigen (adäquate Flüssigkeitszufuhr).

Alter Ältere Menschen zeigen wie Neugeborene ein größeres Wärmebedürfnis. Dies könnte auf eine insgesamt abnehmende Stoffwechselrate, die Abnahme des Wassergehalts der Haut, ein dünnes Unterhautfettgewebe und/oder eine herabgesetzte Fähigkeit zur Vasomotorik zurückzuführen sein. Neben einer Unterkühlung sind Neugeborene und alte Menschen insbesondere auch durch eine Überwärmung (Hyperthermie, Hitzeperiode im Sommer) gefährdet (➤ Kap. 15.3).

Temperaturregulation und andere Regelsysteme

Kreislaufregulation Insbesondere unter extremen Umweltbedingungen (hohe Lufttemperatur, hohe relative Luftfeuchtigkeit) kann die gleichzeitige Beanspruchung des Herz-Kreislauf-Systems durch die metabolischen Erfordernisse für die arbeitende Muskulatur (Sauerstoffantransport, Nährstoffversorgung, Abtransport von Stoffwechselprodukten) wie auch des Temperaturregulationssystems (gesteigerte Durchblutung der Haut zur Wärmeabgabe) die Leistungskapazität des Herz-Kreislauf-Systems übersteigen. Die Hautdurchblutung kann dann auf mehrere Liter pro Minute ansteigen und einen beträchtlichen Anteil des Herzminutenvolumens ausmachen. Gleichzeitig erhöht sich bei einem Anstieg der Körperkern- und Körperschalentemperatur die Compliance im venösen System der Haut, und der vasokonstriktorische venöse Tonus sinkt. Beides führt dazu, dass das zentrale Blutvolumen, welches für die physische Leistungsfähigkeit entscheidend ist, abnimmt. Bereits in Ruhe bei Indifferenztemperatur befinden sich beim aufrecht stehenden Menschen ca. 70% seines Blutvolumens unterhalb des Herzens und hier zu 85% im Niederdrucksystem. Physische Arbeit unter den genannten Umweltbedingungen führt deshalb leicht zu einer Volumenverteilungsstörung (Hitzekollaps) mit Absinken von arteriellem Druck, Füllungsdruck und Schlagvolumen. Die orthostatische Intoleranz ist somit im Sinne einer Notfallreaktion zu sehen, die über die Bewusstlosigkeit zur horizontalen Körperlage und zur erneuten Umverteilung des Blutvolumens von peripher nach zentral führt. Beim Hitzekollaps kann diese Umverteilung durch Hochlagerung der Extremitäten von peripher nach zentral unterstützt werden.

Wasser-/Salzhaushalt Die Evaporation (Schweißabgabe) ist ein bedeutender Wärmeabgabemechanismus für den Menschen und kann bis zu mehrere Liter stündlich betragen.

MERKE

Mit dem Schweiß gehen dem Organismus neben Körperwasser auch Elektrolyte verloren. Dies kann den Wasser-Salz-Haushalt nachhaltig beeinflussen. Können die Flüssigkeits- und Elektrolytverluste nicht umgehend ausgeglichen werden, besteht die Gefahr einer Dehydratation und Hyponatriämie/Hypokalzämie.

Da in erster Linie das Plasmavolumen zur Produktion des Schweißes herangezogen wird, reduziert starkes Schwitzen das zirkulierende Blutvolumen mit den nachteiligen Auswirkungen auf das Herz-Kreislauf-System (Abnahme des Füllungsdrucks und des Schlagvolumens). Ein hypotoner Schweiß erleichtert die notwendigen Flüssigkeitsverschiebungen zur Aufrechterhaltung des zirkulierenden Blutvolumens, denn durch den Verlust von hypotonem Schweiß steigt intravasal der kolloidosmotische Druck an. Dies ist die treibende Kraft für den Einstrom von Wasser aus dem interstitiellen Raum und bei größeren Schweißverlusten auch aus dem intrazellulären Kompartiment.

Ernährungs- und Energiehaushalt Autonome Mechanismen der Temperaturregulation, insbesondere des sympathischen Nervensystems, beeinflussen den Ernährungs- und Energiehaushalt. So zeigt sich z. B. bei den Pima-Indianern in Nordamerika, bei denen überdurchschnittlich häufig Obesitas bzw. Adipositas auftritt, eine deutliche negative Korrelation zwischen basaler Sympathikusaktivität und Gewichtszunahme. Ferner liegen Hinweise dazu vor, dass Leptin (➤ Kap. 18.2.10) über eine Stimulierung der Thermogenese zur Gewichtsreduktion beitragen kann.

Motorik Die Körpertemperatur spielt für die Funktion sowohl der Fein- als auch der Grobmotorik eine entscheidende Rolle. Sinkt die Körpertemperatur, sind feinmotorische Tätigkeiten erheblich eingeschränkt. Mit dem Einsetzen von Kältezittern sind auch grobmotorische Fähigkeiten nachhaltig gestört. Sportveranstaltungen in der Leichtathletik, bei denen neue Rekorde gebrochen werden sollen, werden u. a. aufgrund dieser Tatsache gern in die Nachmittags- und Abendstunden gelegt, da in diesem Zeitraum die zirkadianen Körperkerntemperaturen am höchsten und die Umweltbedingungen eher gemäßigt sind – wichtige Grundvoraussetzungen für motorische Höchstleistungen.

Temperaturregulation und Klima

Die Umweltbedingungen haben entscheidenden Einfluss auf die Temperaturregulation und das Behaglichkeitsgefühl des Menschen.

Definitionen

Atmosphäre Als Atmosphäre wird die aus verschiedenen Gasen (Stickstoff, Sauerstoff, CO_2, Edelgase) bestehende Lufthülle bezeichnet, die von der Schwerkraft der Erde festgehalten wird. Bis zu einer Höhe von über 20 km liegt ein relativ konstantes Mischungsverhältnis dieser Gasanteile vor.

Klima Unter Klima fasst man in der Meteorologie die spezifischen Qualitäten der Atmosphäre über einem definierten Bereich der Erde zusammen. Diese Qualitäten werden entscheidend durch die Lage über der Erdoberfläche bestimmt. Voraussetzung zur Charakterisierung eines Klimas (Höhen-, Tropen-, Wüsten- und Polarklima) ist ein Beobachtungszeitraum von über 20 Jahren. Die dabei erfassten meteorologischen Faktoren sind u. a. Lufttemperatur, relative Luftfeuchtigkeit, Windgeschwindigkeit sowie Strahlungsanteile und Strahlungstemperaturen.

Ein spezielles Bioklima für den Menschen ist das Raumklima. Denn neben den klimatischen Einflussgrößen spielen nichtklimatische Größen wie z. B. Schutzfunktion (Haus) oder der thermische Widerstand der Bekleidung eine wichtige Rolle für das Behaglichkeitsgefühl des Menschen.

Witterung, Wetter Als Witterung bezeichnet man den Zustand der Atmosphäre über einen Zeitraum von 3–4 Monaten (Jahreszeiten Frühjahr, Sommer, Herbst, Winter). Kann der Zustand der Atmosphäre für 48 Stunden vorausgesagt werden, spricht man vom Wetter.

Klimasummenmaße Die genannten klimatischen und nichtklimatischen Faktoren können einzeln oder als Klimasummenmaße dargestellt werden. Für das Verständnis der Klimasummenkurven ist wichtig, dass einzelne Klimagrößen durch gleichzeitige Änderung von anderen klimatischen und/oder nichtklimatischen Einflussgrößen kompensiert, gemildert oder in ihrer Wirkung auf den Organismus verstärkt werden können. Wird z. B. eine Lufttemperatur, die als behaglich empfunden wurde, erhöht, entsteht dann kein Wärmegefühl, wenn gleichzeitig die Windbewegung gesteigert wird. Die erhöhten konvektiven Wärmeverluste kompensieren in diesem Fall die Effekte der erhöhten Lufttemperatur. Klimasummenmaße geben somit Zahlenwerte für die einzelnen Klimawerte an, die in einer Zusammenschau zu einer gleichen Wirkung auf den Menschen führen. In ➤ Abb. 15.14 ist neben der Raumtemperatur und der Windgeschwindigkeit als weitere wichtige klimatische Einflussgröße die relative Luftfeuchtigkeit aufgeführt. Es zeigt sich, dass z. B. bei geringer relativer Luftfeuchtigkeit (10%) und hoher Windgeschwindigkeit (3,0 m/s) eine tatsächliche Lufttemperatur von 37 °C vom Organismus wie 25 °C (Komfort) empfunden wird. Hingegen wird eine Kombination von hoher relativer Luftfeuchtigkeit (95%), geringer Windgeschwindigkeit (0,1 m/s) und einer Raumtemperatur von 29 °C als ein unangenehmes, schwül-warmes Raumklima empfunden (Diskomfort).

Effektivtemperaturen Entsprechend detaillierte Untersuchungen mit den verschiedensten klimatischen Kombinationen haben zum Begriff der „Effektivtemperaturen" geführt (➤ Abb. 15.14). Dabei werden unterschieden:

- Normal-Effektivtemperatur (NET): gilt für Personen mit üblicher Straßenkleidung,
- Basis-Effektivtemperatur (BET): gilt für Personen mit unbekleidetem Oberkörper.

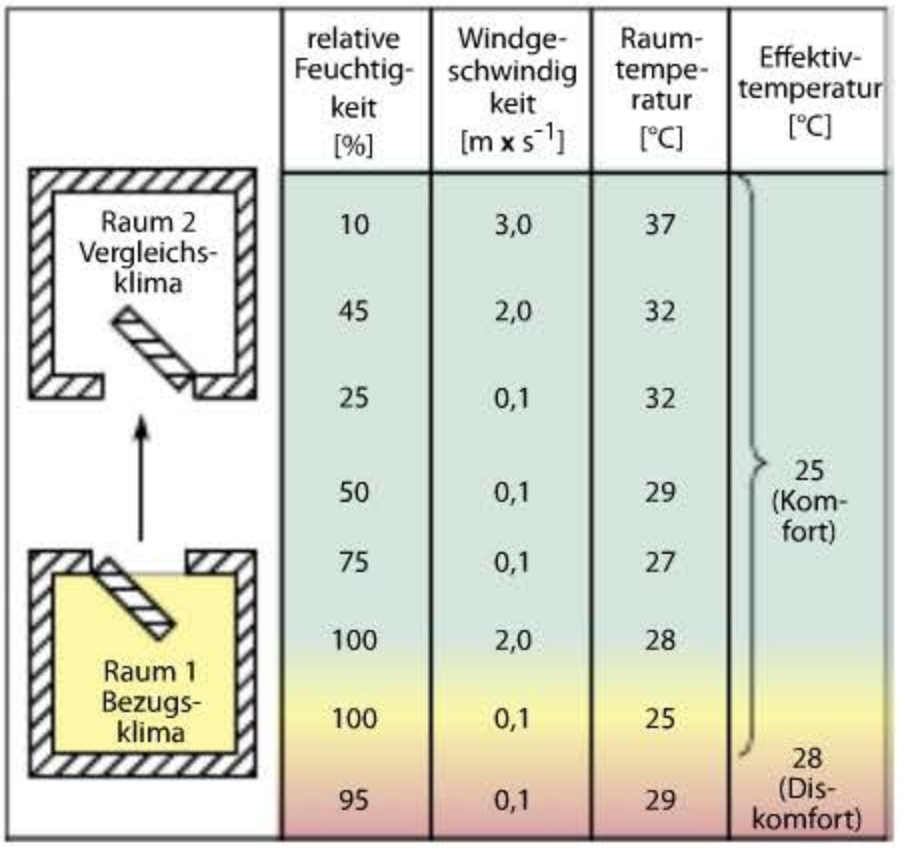


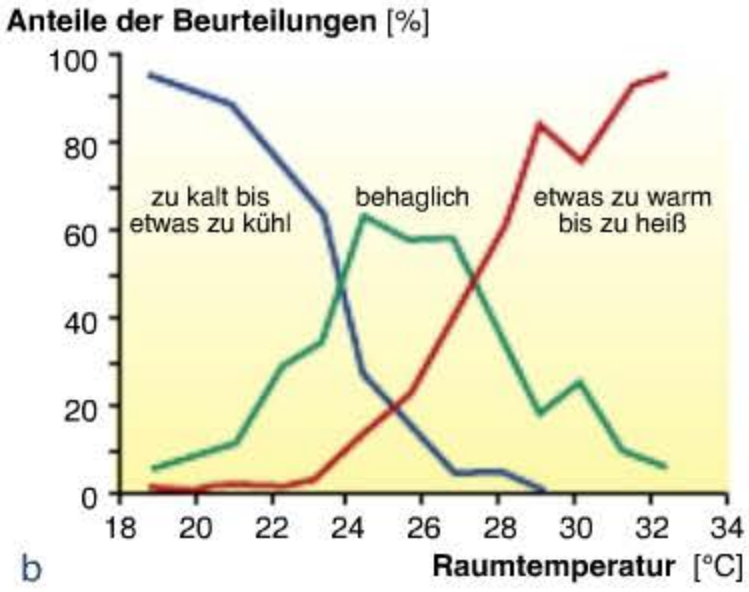
Abb. 15.14 Einfluss von Klimafaktoren auf die Effektivtemperatur. Eine Versuchsperson im Raum 1 wird einem Bezugsklima ausgesetzt (NET, Lufttemperatur 25 °C, Windgeschwindigkeit 0,1 m/s, relative Luftfeuchtigkeit 100%, gelber Bereich in der Tabelle). Nachdem sie sich an dieses Raumklima gewöhnt hat, wechselt sie in gleicher Bekleidung in den Raum 2 (Vergleichsklima). In diesem Raum sind die Einflussgrößen relative Luftfeuchtigkeit und Windgeschwindigkeit anders eingestellt. Zusätzlich wird die Raumtemperatur so variiert, dass der Proband in Raum 2 das gleiche thermische Empfinden wie in Raum 1 (Bezugsklima) hat (gleiche Effektivtemperatur). Die subjektive Beurteilung erfolgt dabei nach einer vorgegebenen Skala, die von „zu heiß" über „behaglich" (neutral) bis „zu kalt" reicht (➤ Abb. 15.15a). Zum Vergleich ist auch eine Klimakombination außerhalb des Behaglichkeitsbereichs angegeben (roter Bereich) [15.2].

Individuelle Unterschiede thermischer Empfindungen

Die gleiche Raumtemperatur wird von verschiedenen Personen bei gleicher Bekleidung und Aktivität durchaus sehr unterschiedlich beurteilt (➤ Abb. 15.15b). In leichter Sommerbekleidung und bei einer relativen Luftfeuchtigkeit von 50% und einer Windgeschwindigkeit von 0,1 m/s empfinden die meisten Versuchspersonen ein Raumklima mit 25–27 °C als behaglich (grüne Kurve). Für einige ist dieses Raumklima aber bereits „zu kühl" bis „zu kalt" (blaue Kurve) oder „etwas zu warm" bis „zu heiß" (rote Kurve). Die Ursache für dieses subjektiv unterschiedliche thermische Empfinden liegt in den individuell verschiedenen Gleichgewichten von Wärmebildung und Wärmeabgabe, die von zahlreichen Faktoren wie Lebensalter, Körpergröße, Körperzusammensetzung, Hormonspiegel u. a. abhängen.

	thermische Empfindung	Benotung
Diskomfort	zu heiß	+3
Diskomfort	zu warm	+2
Diskomfort	etwas zu warm	+1
Komfort	behaglich (neutral)	0
Diskomfort	etwas zu kühl	–1
Diskomfort	zu kühl	–2
Diskomfort	zu kalt	–3

a



b

Abb. 15.15 Individuelle Unterschiede bei der thermischen Empfindung.
a Skala der subjektiven thermischen Empfindungen.
b Beurteilung verschiedener Raumtemperaturen nach der in a wiedergegebenen Empfindungsskala von „behaglich" (0, grüne Kurve) über „etwas zu kühl" bis „zu kalt" (–1 bis –3, blaue Kurve) bzw. „etwas zu warm" bis „zu heiß" (+1 bis +3, rote Kurve) durch 1296 leicht bekleidete (Sommerkleidung, 0,6 clo), sitzende Versuchspersonen (relative Luftfeuchtigkeit 50%, Windgeschwindigkeit 0,1 m/s) [15.15].

Klinik

Klimatherapie Die atmosphärischen Einflussgrößen (z. B. Lufttemperatur, relative Luftfeuchtigkeit, Strahlung) prägen dauernd den lebenden Organismus. Der Mensch muss daher Anpassungen an seine natürliche Umwelt eigenregulatorisch unterhalten bzw. sich aufgrund der klimatischen Veränderungen stetig diesen neuen Gegebenheiten anpassen. Der Einfluss klimatischer Größen auf den Menschen ist nicht nur belastend (Sauerstoffmangel bei Aufenthalt in großen Höhen), sondern kann vom behandelnden Arzt auch in Form der Klimatherapie zur Heilung bzw. Linderung von Krankheiten herangezogen werden. Hierbei nutzt der Arzt z. B. den geringen Allergengehalt im Höhenklima für einen Kuraufenthalt von Patienten mit allergischen Erkrankungen. Er muss daher wissen, welche speziellen Bioklimate (z. B. Seeklima, Höhenklima) bei Erkrankungen genutzt bzw. vermieden werden sollen.

15.3 Störungen des Wärmehaushalts und der Temperaturregulation

Hypothermie

Wenn Wärmeverluste die Wärmeproduktion des Organismus längere Zeit übersteigen, sinkt die Körperkerntemperatur kontinuierlich ab.

MERKE

Eine Unterkühlung (Hypothermie) liegt vor, wenn die Kerntemperatur bei oder unter 35,5 °C liegt. Dieser Wert kann im kalten Wasser (5–10 °C) schon nach 10–20 Minuten unterschritten sein.

Ursachen

Kälteexposition Kühle Umgebung (–2 bis +5 °C), hohe Windgeschwindigkeit und durchnässte Kleidung können binnen 30–40 Minuten zu einer irreversiblen Hypothermie mit tödlichem Ausgang führen (➤ Tab. 15.2). Eine durch Alkoholgenuss ausgelöste Vasodilatation beschleunigt die Auskühlung. Alte Menschen (Stoffwechselreduktion) sowie Kleinkinder (ungünstiges Oberflächen-Volumen-Verhältnis) sind besonders bedroht.

Krankheit, Medikamente Patienten können im Zuge von akuten Krankheiten (z. B. Urämie) und durch verschiedene Arzneimittel (z. B. Neuroleptika) bei normalen Umgebungstemperaturen eine Hypothermie entwickeln. Vermutlich kommt es zu Störungen des Temperaturregulationszentrums im Hypothalamus. Diese Patienten sind im Allgemeinen älter und weisen Körpertemperaturen um 33 °C auf. Neben Herzrhythmusstörungen besteht eine metabolische Azidose. Das Bewusstsein der meisten dieser Patienten ist in der Regel schwer eingetrübt. Sie unterscheiden sich von denjenigen mit unfallbedingter (akzidenteller) Hypothermie nur durch das Fehlen einer Kälteexposition.

Stadien der Hypothermie

Basierend auf pathophysiologischen Untersuchungen und klinischen Erfahrungen lassen sich beim Menschen 5 Stadien der Hypothermie unterscheiden (➤ Tab. 15.3):

- Milde Hypothermie (I, 35–32 °C): Die autonomen Kälteabwehrmechanismen werden in Gang gesetzt, um ein weiteres Absinken der Körperkerntemperatur zu verhindern. Dieses Stadium ist durch Kältezittern, Hyperventilation, Tachykardie sowie einsetzende Verwirrtheit, Desorientierung und inadäquates Verhalten („paradoxal undressing") gekennzeichnet. Häufig ist die Diurese gesteigert (Kältediurese).
- Moderate Hypothermie (II, 32–28 °C): Bei einer Körperkerntemperatur unterhalb von 32 °C ist das Bewusstsein zunehmend gestört, Schläfrigkeit und Apathie treten auf. Unter 30 °C Körperkerntemperatur ist die betroffene Person komatös. Zunehmend sind Hypotonien, Bradykardien und Herzrhythmusstörungen zu beobachten. Das Muskelzittern (Kältezittern) verschwindet.
- Schwere Hypothermie (III, 28–24 °C): Muskeln und Gelenke sind starr, eventuell zeigen sich bereits weite, lichtstarre Pupillen. Es treten zunehmende Hypoventilation und Bradykardie auf. In dieser Phase besteht die ständige Gefahr von Kammerflimmern. Schon die Verlagerung eines unterkühlten Patienten in diesem Stadium kann ein tödliches Kammerflimmern auslösen (cave: Transport!).
- Reversibler hypothermer Kreislaufstillstand (IV, < 24 °C): Kurz vor dem Todeseintritt kommt es zum Stillstand von Atmung und Kreislauf. In der Regel beobachtet man bei Kerntemperaturen zwischen 22 und 24 °C den Atemstillstand und unter 22 °C eine Asystolie.
- Irreversibler hypothermer Kreislaufstillstand (V).

MERKE

Bei zunehmender Hypothermie durchläuft der Organismus in der Regel ein Erregungs-, Erschöpfungs- und Lähmungsstadium, bevor der Tod eintritt. Die Mortalität ist bei hypothermen Personen über 75 Jahre 5-mal höher als bei Jüngeren.

Wiederbelebung und Wiedererwärmung bei Hypothermie

Pathophysiologie Durch die Hypothermie ist die Aktivität der Na^+-K^+-ATPase vermindert; dies hat einen Na^+-Einstrom

Tab. 15.3 Stadieneinteilung und Symptomatik der akzidentellen Hypothermie [15.16].

Stadium	Kerntemperatur [°C]	Bewusstsein	Stoffwechsel	Herz/Kreislauf	Atmung	Wasser-/Elektrolythaushalt	Sonstiges
I	< 35	hellwach	maximal („Postaggressionssyndrom")	Tachykardie, Blutdruck ↑, Herzminutenvolumen ↑	Tachypnoe, Hyperventilation		Hyperreflexie, Kältezittern
		erregt	O_2-Verbrauch ↑				Schmerzen in den Akren
		verwirrt	Hyperglykämie	periphere Vasokonstriktion			Haut weiß oder zyanotisch
II	< 32	teilnahmslos	Erschöpfung der Glykogenreserven	Bradykardie	unregelmäßig	Hyponatriämie	Hyporeflexie
		somnolent	O_2-Verbrauch ↓	Rhythmusstörungen	zunehmend abgeflacht		starre Gesichtszüge, Muskelstarre
		noch erweckbar	Hypoglykämie	Hämokonzentration		Hyperkaliämie	keine Schmerzen
III	< 28	bewusstlos	Gesamtstoffwechsel im „Ruhezustand"	Puls kaum tastbar, Bradyarrhythmie, Vorhofflimmern, polytope Extrasystolie, peripherer Widerstand ↓	Bradypnoe, stark abgeflacht und sehr unregelmäßig, intrazelluläres Ödem	Hyponatriämie, Hyperkaliämie	weite, noch auf Licht reagierende Pupillen
IV (reversibel)	< 24	bewusstlos		elektromechanische Entkoppelung, Kammerflimmern oder Asystolie	Atemstillstand		weite, lichtstarre Pupillen
V (irreversibel)			Zelltod	Puls nicht tastbar			

und K^+-Ausstrom zur Folge mit entsprechenden Elektrolytveränderungen im extra- und intrazellulären Raum. Es kommt zur Ödembildung, da dem Na^+-Einstrom das Wasser folgt.

Hämodialyse Bei einsetzender Hypothermie führt die Hyperventilation zunächst zu einem Anstieg des pH-Werts, bei Wiedererwärmung des Unterkühlten hingegen gelangen saure Metaboliten aus den Zellen in den Extrazellulärraum (Azidose). In diesem Stadium sind Wiedererwärmungsversuche besonders erfolgreich, wenn eine Hämodialyse zur Verfügung steht, weil dies eine Erwärmung des Unterkühlten vom Körperkern her erlaubt. Ferner können hierdurch der Säure-Basen-Haushalt und die Elektrolytverschiebungen besser kontrolliert und korrigiert werden.

Wiedererwärmungsschock Der Wiedererwärmungsprozess kann je nach Grad der Unterkühlung mehrere Stunden dauern. Die Wiedererwärmung tief unterkühlter Patienten ohne Dialyse, also nur mithilfe externer Wärmezufuhr, birgt die Gefahr eines Wiedererwärmungsschocks („after drop"). Dieser ist gekennzeichnet durch einen plötzlichen Abfall der Kerntemperatur um 0,5–1,0 °C während der Wiedererwärmung. Dieser Temperaturabfall kommt im Wesentlichen dadurch zustande, dass es nach externer Wärmeapplikation zur Eröffnung von Gefäßgebieten in der kalten Körperschale kommt. Hierdurch gelangt kaltes Blut von peripher nach zentral. In Verbindung mit den Veränderungen im Säure-Basen-Haushalt (Azidose) können dadurch Störungen im Reizleitungssystem des Herzens ausgelöst werden (Kammerflimmern).

Klinik Wiederbelebung bei Hypothermie

Bei Wiederbelebungsmaßnahmen von Unterkühlten ist immer zu berücksichtigen, dass bei Hypothermie die ionalen Membranprozesse eher gestört sind als die Kontraktilität der Herzmuskelfasern. Wiederbelebungsversuche sind daher auch bei schwersten EKG-Veränderungen sinnvoll. Ein Unterkühlter darf erst dann für tot erklärt werden, wenn er wiedererwärmt ist und die Wiederbelebungsmaßnahmen keinen Erfolg gezeigt haben.

Anapyrexie

Definition Bei Sauerstoffmangel (Hypoxie) kommt es nicht nur zu einem Anstieg der Ventilation, sondern auch – und dies bei einer Vielzahl von unterschiedlichen Organismen von Protozoen bis zu Säugetieren – zu einem Abfall der Körpertemperatur durch die Verschiebung des Sollwerts auf ein niedrigeres Niveau (Anapyrexie). Anapyrexie ist damit das Gegenteil von Fieber, welches durch eine Heraufsetzung des Sollwerts gekennzeichnet ist.

Ursache Als Mediatoren für die Sollwertverstellung in den neuronalen Strukturen der präoptischen Area des vorderen Hypothalamus werden neben dem Stickstoffmonoxid (NO), dem eine zentrale Rolle bei der Auslösung der Anapyrexie zugeschrieben wird, verschiedene weitere Substanzen diskutiert: antidiuretisches Hormon (ADH, Vasopressin), Lactat, Adenosin, Histamin und endogene Opioide. Diese Substanzen fasst man als **„Kryogene"** zusammen – Substanzen, die in der Lage sind, den Sollwert der Körpertemperatur zu senken.

Folgen Physiologisch beobachtet man bei der Anapyrexie eine Herabsetzung der metabolischen Rate und eine gesteigerte Wärmeabgabe. Ist der neue Sollwert erreicht, ist der Organismus auf einem niedrigeren Niveau euthermisch und weist weder Wärmeabgabe- noch wärmekonservierende Maßnahmen auf. Die Anapyrexie ist damit deutlich von der Hypothermie abzugrenzen, da letztere von autonomen Maßnahmen zur gesteigerten Wärmeproduktion und Wärmekonservierung begleitet wird. Anapyrexie senkt den Sauerstoffverbrauch und verschiebt die Sauerstoffbindungskurve nach links, was die Beladung der Erythrozyten mit Sauerstoff in der Lunge fördert. Sauerstoffverbrauchende Antworten des Herz-Kreislauf-Systems als Reaktion auf die Hypoxie sind abgeschwächt.

Hyperthermie durch Hitzeexposition

Definition und Ursachen

Die Hyperthermie ist gekennzeichnet durch ein Missverhältnis zwischen Wärmeabgabe und innerer Wärmebildung bzw. Wärmezufuhr von außen, allerdings ohne dass es zu einer Verschiebung des Sollwerts gekommen ist, wie man dies beim Fieber beobachtet. Bei gesteigertem endogenem Metabolismus (sportliche Ausdauerleistungen) oder externer Wärmezufuhr (Sauna) können Körpertemperaturen über 41 °C beobachtet werden. Nach Beendigung der körperlichen Belastung bzw. nach Beendigung der Hitzeexposition kehrt die Körpertemperatur auf ihren Ausgangswert zurück. Neuere Untersuchungen zeigen, dass insbesondere Hitzeepisoden von längerer Dauer und hoher Temperatur die größte Sterblichkeitsrate aufweisen. In den letzten 100 Jahren hat die Häufigkeit dieser extremen Klimabedingungen infolge globaler Erwärmung auch in sonst gemäßigten Bereichen signifikant zugenommen. Diese Hitzewellen führen am Tage zur Aufheizung der dicht bebauten Innenstädte, sodass die Temperaturen nachts nicht unter 28–30 °C abfallen. Die dort lebenden Menschen sind insbesondere in Dachgeschossen einem 24-stündigen Hitzestress ausgesetzt. Kinder (< 1 Jahr), alte Menschen, Diabetiker und Herz-Kreislauf-Kranke sind hiervon betroffen. Da sie häufig gleichzeitig immobil (bettlägerig) sind, ist die konvektive Wärmeabgabe bei diesem Personenkreis vermindert. Der Kreislauf ist gezwungen, über ein ständig erhöhtes Herzminutenvolumen den Wärmetransport vom Kern zur Schale aufrechtzuerhalten, um über eine erhöhte Hautperfusion den Wärmeübergang von der Haut an die Umgebung zu gewährleisten.

Als Folge hoher Umgebungstemperaturen können Hitzekrämpfe, Hitzekollaps, Hitzeerschöpfung und ein Hitzschlag auftreten (➤ Tab. 15.4).

Tab. 15.4 Hitzeschäden und Störungen der Temperaturregulation beim Menschen [15.16].

Krankheitsbild	Pathophysiologie
Sonnenbrand	lokale Schäden der Haut durch starke Sonneneinstrahlung (UV-Strahlung)
Hitzekrämpfe	Elektrolytstörungen: Hyponatriämie und Hypochlorämie
Hitzekollaps	orthostatische Dysregulation, Missverhältnis zwischen Blutvolumen und Volumenkapazität des Kreislaufs
Hitzeerschöpfung	Kreislaufstörungen, Blutdruckabfall, Diarrhö, Erbrechen, Elektrolytstörungen
Hitzschlag („Sonnenstich"*)	Körpertemperatur > 40,6 °C, verminderte oder völlig sistierende Schweißabgabe, Verwirrtheit, tiefe Bewusstlosigkeit

* durch starke selektive Sonneneinstrahlung auf Kopf und Nacken hervorgerufene Hyperthermie des Gehirns

Klinik Prophylaxe von Hitzeerkrankungen

Prophylaktische Flüssigkeitszufuhr vor Exposition, leichte Kleidung, häufige kühle Bäder, kühle Umgebung und reduzierte physische Tätigkeit (besonders alte und sehr junge Menschen) können Hitzeerkrankungen, insbesondere den Hitzschlag, vermeiden helfen. Um Hitzekrämpfe und Hitzekollaps zu vermeiden, sollte darauf geachtet werden, körperliche Anstrengungen bei einer hohen Lufttemperatur (> 26 °C) und hoher Luftfeuchtigkeit sowie geringer Windbewegung einzuschränken bzw. zu vermeiden. Langstreckenläufer sollten auch während des Wettkampfs alle 3–4 km ca. 250 ml Flüssigkeit zu sich nehmen.

Sonnenbrand

Beim Sonnenbrand entstehen durch starke Sonneneinstrahlung (UV-Strahlung) lokale Schäden der Haut, ohne dass die Körpertemperatur primär beeinflusst wird. Der Sonnenbrand zählt daher nicht zu den Hyperthermieformen.

Hitzekrämpfe

Ursachen Bei schwerer körperlicher Arbeit – insbesondere bei Umgebungstemperaturen über 27 °C und hoher relativer Luftfeuchtigkeit – kann der Flüssigkeitsverlust durch Schwitzen leicht 5–10 l/d betragen. Mit dem Schweiß kommt es zu Elektrolytverlusten, insbesondere von Na^+, Cl^-, Mg^{2+} und Ca^{2+}. Das Trinken von elektrolytarmem Wasser verstärkt den Abfall der extrazellulären Ionenkonzentrationen weiter.

Symptome Der Verlust von Na^+ und Mg^{2+} kann Hitzekrämpfe u. a. in der Wadenmuskulatur nach sich ziehen. Gelegentlich betreffen die Krämpfe auch die Abdominalmuskulatur und täuschen dann eine abdominale Notfallsituation vor. Der Verlust von Cl^--Ionen begünstigt eine Hypazidität des Magens. Besonders in tropischem Klima begünstigt diese Achylie die Aufnahme von pathogenen Keimen in den Magen-Darm-Trakt. Die tägliche Trinkmenge sollte eine tägliche Urinmenge von 800–1000 ml/d garantieren. Die Behandlung besteht in der Verabreichung von Kochsalz.

Hitzekollaps

Definition und Ursachen Der Hitzekollaps ist wahrscheinlich das häufigste Hitzesyndrom. Dabei handelt es sich um eine hypodyname Kreislaufstörung, die besonders in den ersten Tagen eines Aufenthalts in heißem Klima – insbesondere bei älteren Personen, welche unter einer Diuretikatherapie stehen – auftritt. Auslöser des Hitzekollapses ist ein Versagen der kardiovaskulären Reaktion auf hohe Umgebungstemperaturen und damit eine Volumenverteilungsstörung im Kreislauf.

Pathophysiologie Als Ausdruck des Missverhältnisses zwischen Wärmeproduktion, Wärmeaufnahme und Wärmeabgabe ist zunächst die Hautdurchblutung durch periphere Vasodilatation gesteigert. Dies erfordert selbst in Ruhe eine Steigerung des Herzminutenvolumens. Durch die periphere Vasodilatation verrringert sich das intrathorakale Volumen, was über eine Phase der orthostatischen Labilität schließlich zum Hitzekollaps führen kann.

MERKE

Anders als beim Hitzschlag (s. u.) ist die Schweißsekretion intakt, sodass die Haut feucht ist. Auch liegt die Körpertemperatur niedriger (38,5–41 °C), verglichen mit der Körpertemperatur von über 41 °C beim Hitzschlag.

Klinik Symptome bei Hitzekollaps

Mögliche Vorboten des Kreislaufkollapses sind Blutdruckabfall, Bradykardie (Schwäche, Schwindel, Müdigkeit), Kopfschmerzen, Appetitlosigkeit, Übelkeit, Erbrechen und ein Drang zur Defäkation. Als weitere Symptome beobachtet man Piloarrektion (Gänsehaut) auf der Brust und an den Oberarmen, Hyperventilation, Muskelkrämpfe und teils auch neuronale Zeichen wie Ataxie und inkohärente Sprache. Die Laboruntersuchungen lassen u. a. eine Hämokonzentration, Hypernatriämie, Hypophosphatämie und Hypoglykämie erkennen.

Hitzschlag

Definition und Ursachen Eine länger dauernde Überwärmung über 40 °C führt zum Hitzschlag (Desorientiertheit, Krämpfe, Delirium), bei dem das dabei auftretende Hirnödem u. U. rasch zum Tod führen kann. Der Hitzschlag ist eine lebensbedrohliche Störung der Temperaturregulation, die besonders häufig bei älteren Menschen, die unter chronischen Krankheiten (Arteriosklerose, Herzinsuffizienz, Diabetes mellitus) leiden, in den ersten Tagen einer Hitzewelle auftritt. Ferner sind Hitzschläge nach Gabe von Anticholinergika, die die Schweißproduktion hemmen, unter Diuretikatherapie sowie bei Menschen mit Hautkrankheiten bekannt, bei welchen die Wärmeabgabe erschwert ist (z. B. ektodermale Dysplasie, kon-

genitales Fehlen der Schweißdrüsen, schwere Sklerodermie). Allerdings können auch junge Menschen nach extremer körperlicher Belastung und fehlender Kopfbedeckung bei starker Sonneneinstrahlung vom Hitzschlag betroffen sein.

Pathophysiologie Die Temperaturregulation im Hypothalamus ist gestört, sodass es trotz hoher thermischer Belastung zu einer Vasokonstriktion der peripheren Hautgefäße kommt und die Schweißproduktion sistiert. Patienten mit Hitzschlag weisen daher eine trockene, heiße Haut auf. Pro 1 °C Temperaturerhöhung steigt der Grundumsatz um 7%. Bei 41 °C bedeutet dies eine Grundumsatzsteigerung von annähernd 40%. Häufig ist das Blutvolumen vermindert und der Hämatokrit erhöht. Im pulmonalen Gefäßbett kommt es zu einer Widerstandserhöhung.

Klinik Hitzschlag

Symptome Zu den Warnsymptomen eines drohenden Hitzschlags zählen kurzfristig auftretende, heftige Kopfschmerzen, Schwindel, Schwächegefühl, Abdominalbeschwerden, Verwirrung oder Hyperpnoe. Der Blutdruck ist gewöhnlich niedrig. Die Muskeln sind schlaff, und die Sehnenreflexe können vermindert sein. Die Pulsfrequenz ist gesteigert und die Atmung rasch und schwach. Je nach dem Schweregrad liegt eine Lethargie, ein Stupor oder ein Koma vor. Bei tödlich ausgehenden Fällen findet sich häufig ein Schock.

Diagnostik Wichtiges Kriterium für das Vorliegen eines Hitzschlags ist die Körperkerntemperatur, die meist über 40,5 °C liegt. Es sind auch Fälle mit bis zu 44,4 °C beschrieben worden. Die Haut ist rot, trocken und heiß.

Letalität Die Letalität des Hitzschlags liegt bei immerhin 10%. Die Patienten sterben akut innerhalb weniger Stunden nach ihrem Auffinden oder in den folgenden Tagen und Wochen an den Folgen verschiedener Komplikationen, z. B. Nierenversagen, Herzinfarkt oder Bronchopneumonie.

Therapie Wird bei Hyperthermie nicht rasch für eine ausreichende Wärmeabfuhr gesorgt, steigt die Temperatur weiter an. Weil die wärmeregulierenden Mechanismen versagen und auch Schwitzen nicht mehr möglich ist, müssen externe Mittel, die der Wärmeabgabe dienen, eingesetzt werden (Eiswasserbad).

„Endogene" Hyperthermie

Maligne Hyperthermie

Ursachen Eine maligne Hyperthermie tritt bei einigen seltenen vererbten Krankheiten (Familienanamnese wichtig) nach Verabreichung von Inhalationsanästhetika (Halothan, Methoxyfluran, Cyclopropan, Ethyläther) oder Muskelrelaxanzien (Succinylcholin) auf.

Pathophysiologie Das auslösende Anästhetikum setzt Ca^{2+} aus den Membranen des muskulären sarkoplasmatischen Retikulums frei (➤ Abb. 4.11), welches dieses Ion nicht richtig zu speichern vermag. Als Folge kommt es zu einer plötzlichen Zunahme von Ca^{2+} im Myoplasma. Das Ca^{2+} aktiviert die Myosin-ATPase, welche Adenosintriphosphat (ATP) zu Adenosindiphosphat und Phosphat umwandelt. Bei diesem Prozess wird Wärme freigesetzt, das Troponin gehemmt, die oxidative Phosphorylierung entkoppelt, die Phosphorylasekinase aktiviert und die Glykolyse gesteigert.

Klinik Maligne Hyperthermie

Symptome Die erhöhten Calciumkonzentrationen führen zu vermehrter Muskelkontraktion, was die Wärmeproduktion erhöht. Ein Trismus oder eine verminderte Relaxation während der Narkoseeinleitung kann ein erster Hinweis auf eine maligne Hyperthermie sein.

Therapie Ohne Therapie, welche die zytoplasmatische Ca^{2+}-Konzentration senkt, führt die maligne Hyperthermie rasch zum Tod. Die intensivmedizinische Therapie besteht aus Eisbad, Sauerstoffbeatmung, Natriumbicarbonat (schwere metabolische Azidose), Volumenzufuhr zur Aufrechterhaltung der Diurese (Myoglobinämie, Hyperkaliämie) sowie intravenöser Gabe von Dantrolen-Natrium zur Hemmung der Ca^{2+}-Freisetzung aus dem sarkoplasmatischen Retikulum.

Malignes Neuroleptika-induziertes Syndrom (MNS)

Ursachen Das Syndrom tritt nach Gabe potenter Neuroleptika (Haloperidol, Thiothixen, Perphenazin-Phenothiazien) auf. Junge erwachsene Männer sind am häufigsten betroffen. Die Mortalität beträgt 20%.

Symptome Dieses Syndrom ist durch Muskelrigidität, Hyperthermie, eine veränderte Bewusstseinslage und autonome Dysfunktion gekennzeichnet (Tachykardie, labiler Blutdruck, profuses Schwitzen, Dyspnoe, Inkontinenz). Rigidität und Akinesie treten zusammen mit Körpertemperaturen bis 41 °C auf.

Fieber

Ursache

Der Fieberanstieg beruht auf einer akuten Sollwertverstellung, die durch pyrogene Substanzen ausgelöst wird. Man unterscheidet exogene und endogene **Pyrogene.** Die exogenen Pyrogene sind Viren, Bakterientoxine, Lipopolysaccharide sowie Muramyldipeptide von Bakterienmembranen. Sie stimulieren Granulozyten und Makrophagen zur Freisetzung einer ganzen Reihe von großen hydrophilen Polypeptiden oder Proteinen (Interleukin-1β, IL-6, TNFα, Interferon) ins Blut. Diese Zytokine werden als endogene Pyrogene bezeichnet. Man geht heute davon aus, dass nicht nur ein einziges Zytokin für die Auslösung von Fieber verantwortlich ist, sondern dass hierzu die gleichzeitige Stimulierung verschiedener Zytokine notwendig ist („Zytokin-Cocktail"). Diese Zytokine müssen, um beim Fieber eine Heraufsetzung des Sollwerts zu erreichen, mit den

neuronalen Strukturen der präoptischen Area des vorderen Hypothalamus in Verbindung treten.
175 Text: Zytokine und Blut-Hirn-Schranke

Fieberverlauf

Man unterscheidet beim Fieber 3 Phasen (➢ Abb. 15.16):
- Fieberanstieg,
- Plateauphase,
- Fieberabfall.

MERKE

Fieber folgt meist dem normalen Schwankungsmuster der Körpertemperatur, nur auf einem deutlich höheren Niveau. Daher ist Fieber – ebenso wie die normale Körpertemperatur – am Abend höher (abendliche „Spitzen") als am Morgen.

Fieberanstieg Die Sollwertverstellung bedingt, dass die Körperkerntemperatur deutlich unter dem Sollwert liegt. Der Körper reagiert in der Phase des Fieberanstiegs also, als ob er einer kalten Umgebung ausgesetzt wäre. Dies führt zu einem gesteigerten Kälteempfinden, einer starken Vasokonstriktion in den Hautgefäßen (Verminderung der Wärmeabgabe) und dem Auftreten von Muskelzittern (Schüttelfrost). Die betroffene Person sieht in dieser Phase blass aus, ist an den Akren kühl und in den Regionen, die nahe dem Körperkern liegen (Hals, Stirn), warm bzw. heiß.

Plateauphase Ist der neue Sollwert erreicht, schließt sich je nach Krankheit eine unterschiedlich lange Plateauphase an. Diese ist dadurch gekennzeichnet, dass kein Schwitzen zu beobachten ist. Die periphere Hautdurchblutung liegt in einem mittleren Bereich. Dieses Fehlen gesteigerter Wärmeabgabemechanismen bei einer Kerntemperatur deutlich über der Normaltemperatur unterscheidet das Fieber von der Hyperthermie, z. B. durch körperliche Belastung oder starke Wärmezufuhr von außen. Denn eine entsprechende Erhöhung der Körpertemperatur würde unter den genannten Bedingungen eine deutliche Steigerung der Wärmeabgabemechanismen hervorrufen (Vasodilatation in der Haut, Schwitzen). Wie es dazu kommt, dass die Temperatur beim Fieber auf erhöhtem Niveau bleibt, ist nicht vollständig geklärt. Vielleicht sind die humoralen Zytokine für die Persistenz des Fiebers verantwortlich, wohingegen die über periphere Nerven vermittelten neuronalen Signale in der initialen Phase des Fiebers eine entscheidende Rolle übernehmen können.

Fieberabfall Beim Fieberabfall (Entfieberung) wird der Sollwert auf das Niveau der Normaltemperatur zurückgestellt. Hierdurch liegt der Sollwert in der Regel deutlich unter der Körpertemperatur, was zu einer gesteigerten Aktivierung der Wärmeabgabemechanismen führt (Schwitzen, gesteigerte Hautdurchblutung). Bei der kritischen Entfieberung kann es aufgrund der raschen Vasodilatation und des dadurch bedingten relativ zu geringen Blutvolumens zu einem febrilen Kreislaufkollaps mit warmer, feuchter Haut, Tachykardie und niedrigem diastolischem Blutdruck kommen.

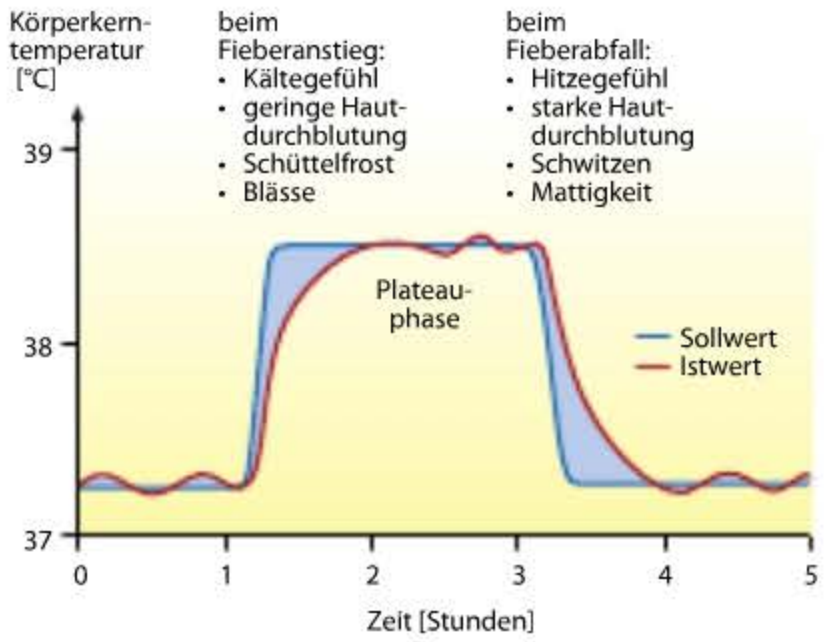


Abb. 15.16 Typischer Fieberverlauf. Zunächst kommt es zu einer Sollwertverstellung (blaue Linie) der Körperkerntemperatur im vorderen Hypothalamus (Thermoregulationszentrum). Der Istwert (rote Linie) folgt mit zeitlicher Verzögerung (Fieberanstieg). In der Plateauphase sind Ist- und Sollwert gleich. Der Fieberabfall wird durch eine Verstellung des Sollwertes auf eine niedrigere Körpertemperatur eingeleitet, dem wiederum der Istwert zeitlich verzögert folgt. Die typischen physiologischen Begleiterscheinungen beim Fieberanstieg und Fieberabfall sind in der Abbildung aufgeführt.

ZUSAMMENFASSUNG

Wärmegleichgewicht

Der Mensch zählt zu den endothermen Organismen (Säugetiere, Vögel), deren Körpertemperatur (36–40 °C) deutlich über der durchschnittlichen Temperatur ihres Lebensraums liegt. Dieser hohe Temperaturgradient kann nur aufrechterhalten werden, wenn sich Wärmebildung und Wärmeabgabe im Gleichgewicht befinden. Das Wärmegleichgewicht wird ermöglicht durch einen hohen Energieumsatz (Tachymetabolismus), Isolationsschichten zur Verminderung von Wärmeverlusten (subkutanes Unterhautfettgewebe, Behaarung) sowie komplexe Mechanismen der Temperaturregulation (Durchblutungsregulation, Schwitzen). Hierdurch sind endotherme Organismen in der Lage, ihre Körpertemperatur innerhalb eines weiten Bereichs verschiedener Aktivitätszustände und bei unterschiedlichen Umgebungsbedingungen konstant zu halten. Ektotherme Organismen (Reptilien, Fische) hingegen haben einen 3–4-fach niedrigeren Stoffwechsel (Bradymetabolismus) und passen sich weitgehend den Umwelttemperaturen an. Die hohen Körpertemperaturen endothermer Lebewesen ermöglichen eine ganzjährige aktivere Lebensweise – weitgehend unabhängig von den Umweltbedingungen.

Die Temperatur innerhalb des Körpers ist allerdings an verschiedenen Stellen unterschiedlich hoch und hängt von der jeweiligen Stoffwechselaktivität der Organe ab (Wärmebildung). Im Körperkern (Kopf-, Brust-, Bauchhöhle) liegt die Temperatur bei 37 °C, in der Körperschale (Haut, Unterhaut, Extremitäten) ist sie unter Ruhebedingungen niedriger (28–36 °C).

Das Temperaturempfinden ist individuell sehr verschieden. Es wird nicht nur von der Lufttemperatur, sondern auch von der Luftfeuchtigkeit und der Windgeschwindigkeit beeinflusst. Die Temperatur, die in Ruhe weder als zu heiß noch als zu kalt empfunden wird, nennt man Indifferenztemperatur. Unter diesen Bedingungen stehen Wärmebildung und Wärmeabgabe im Gleichgewicht.

Wärmetransport

Für den Wärmetransport vom Körperkern zur Körperschale (innerer Wärmetransport) und von dort an die Umwelt (äußerer Wärmetrans-

port) stehen verschiedene Wärmetransportmechanismen zur Verfügung. Der innere Wärmetransport erfolgt hauptsächlich mit dem Blutkreislauf auf konvektivem Weg (Konvektion = Wärmetransport mithilfe eines bewegten Mediums). Der letzte Abschnitt des inneren Wärmetransports vom vaskularisierten Unterhautgewebe an die Körperoberfläche, in die Alveolen bzw. den Respirationstrakt ist konduktiv (Konduktion = Wärmeleitung auf molekularer Ebene, kein Massentransport). Durch Vasokonstriktion und Vasodilatation, insbesondere in den Extremitäten und Akren, kann der innere Wärmestrom zur Körperschale je nach Bedarf erhöht oder erniedrigt werden. Für den äußeren Wärmetransport stehen neben Konvektion und Konduktion zusätzlich die Evaporation (Verdunstung von Schweiß) und Strahlung (langwellige, infrarote Strahlung) zur Verfügung. Unter Ruhebedingungen und Indifferenztemperatur (27–31 °C) überwiegen die Wärmeverluste durch Strahlung. Bei körperlicher Arbeit und/oder warmen Umgebungsbedingungen ist der Organismus auf eine evaporative Wärmeabgabe angewiesen.

Regelkreis

Physikalische und chemische Prozesse, die Wärmeproduktion oder -verlust bewirken, werden im Hypothalamus (präoptische Area) gesteuert, indem die afferenten Informationen mit einem intrinsischen Sollwert verglichen werden. Dieser Sollwert wird im Hypothalamus generiert und zeigt zyklische Veränderungen, u. a. im Tagesverlauf (zirkadian).

Hyperthermie

Eine Hyperthermie (Körperkerntemperatur > 37,5 °C) ist gekennzeichnet durch ein Missverhältnis zwischen Wärmeabgabe und Wärmebildung bzw. Wärmezufuhr von außen auf den Organismus, allerdings ohne dass es zu einer Verschiebung des Sollwerts gekommen ist, wie man dies beim Fieber beobachtet. Bei gesteigertem endogenem Metabolismus (sportliche Ausdauerleistungen) oder externer Wärmezufuhr (Sauna) können Körpertemperaturen bis über 41 °C auftreten. Als Folge können Hitzekrämpfe, Hitzekollaps, Hitzeerschöpfung und ein Hitzschlag auftreten.

Beim Fieber kommt es durch die Vermittlung exogener und endogener Pyrogene zu einer Sollwertverstellung im Hypothalamus. Dies führt während des Fieberanstiegs zu einem Kälteempfinden und einer gesteigerten Wärmebildung (Schüttelfrost). Ist der neue Sollwert erreicht, schließt sich je nach Krankheit eine unterschiedlich lange Plateauphase an. Beim Fieberabfall kommt es zu einer Sollwertverstellung zurück auf das Niveau der Normaltemperatur, was zur Forcierung der Wärmeabgabemechanismen wie Schwitzen und gesteigerte Hautdurchblutung führt.

Hypothermie

Wenn dagegen Wärmeverluste die Wärmeproduktion des Organismus längere Zeit übersteigen, sinkt die Körperkerntemperatur kontinuierlich ab. Eine Unterkühlung (Hypothermie) liegt vor, wenn die Kerntemperatur bei oder unter 35,5 °C liegt. Dieser Wert kann im kalten Wasser (5–10 °C) schon nach 10–20 Minuten unterschritten sein (vgl. Fallbeispiel). Alte Menschen (Stoffwechselreduktion) und Kleinkinder (ungünstiges Oberflächen-Volumen-Verhältnis) sind besonders gefährdet, Hyper- oder Hypothermien zu erleiden.

Fragen

1 Wodurch unterscheiden sich endotherme und ektotherme Organismen?
Denken Sie bei der Beantwortung an:
- Körpermasse,
- Metabolismus,
- Isolation,
- Aktivität.

2 Wie passen sich Organismen an lange Hitze- oder Kälteperioden an?
Denken Sie bei der Beantwortung an:
- Kältehabituation, Vasokonstriktion, Kältezittern,
- Senkung der Schwitzschwelle, vergrößerte Schweißproduktion, verminderten Elektrolytgehalt im Schweiß, Hitzetoleranz,
- Verhaltensanpassung.

3 Was ist der Q_{10}-Wert?
Denken Sie bei der Beantwortung an die physiologische Temperaturanpassung.

176 IMPP-Fragen

This page intentionally left blank

KAPITEL

16 Haut

S.W. Schneider

16.1 Anatomie der Haut 643
16.1.1 Aufbau der Haut 644
16.1.2 Epidermis 644
16.1.3 Dermis 646
16.1.4 Hypodermis 646
16.2 Funktionen der Haut 646
16.2.1 Barrierefunktion 646
16.2.2 Schutz vor UV-Licht 647
16.2.3 Schutz gegen Kälte und Hitze 647
16.2.4 Schutz gegen Mikroorganismen 648
16.2.5 Signale an die Umwelt 649

Kasuistik

Vanessa ist 18 Jahre alt und steht kurz vor ihrer mündlichen Abiturprüfung. Seit einigen Tagen hat sie große Hautprobleme, die immer schlimmer werden. Sie hatte immer schon eine trockene Haut, und als Kind soll sie Milchschorf gehabt haben. Jetzt ist aber vor allem der Juckreiz unerträglich, und außerdem hat sie manchmal das Gefühl, schlecht Luft zu bekommen, obwohl sie gar nicht erkältet ist. Sie stellt sich in der ambulanten Sprechstunde einer dermatologischen Klinik vor. Die Assistenzärztin dort begutachtet die geröteten Stellen in den Ellenbeugen, an den Handgelenken (➤ Abb. 16.1) und in den Kniekehlen. Auch fallen ihr die geröteten Augenlider auf, die etwas faltiger sind, als es in Vanessas Alter zu erwarten wäre. Aufgrund der typischen Lokalisation der Hautveränderungen hat die Ärztin sofort einen Verdacht und stellt Vanessa Fragen nach ihrem Milchschorf als Säugling und ob sie derzeit besonders unter Stress leide.

Die Ärztin stellt die Diagnose einer atopischen Dermatitis (alte Bezeichnung: Neurodermatitis), assoziiert mit einem allergischen Asthma. Die Verschlechterung der Krankheitssymptome erklärt sie durch den Stress der anstehenden Prüfung.

Sie empfiehlt Vanessa eine allergologische Abklärung, um dann die positiv getesteten Allergene meiden zu können, eine ausreichende Rückfettung der trockenen Haut und entzündungshemmende Externa (v. a. topische Glucocorticoide bzw. Calcineurin-Inhibitoren).

Zur Orientierung

Die Haut ist das größte Organ unseres Körpers und übernimmt als eine aus mehreren Zelltypen bestehende Funktionseinheit lebensnotwendige Aufgaben für den Organismus. Dabei ist sie nicht nur die äußere Schutzschicht und Barriere gegen das Eindringen von Noxen und den Verlust von Wasser und Elektrolyten, sondern auch ein Spiegelbild unserer inneren Stimmung und Gemütslage.



Abb. 16.1 Atopisches Ekzem. Ekzematöse, entzündete Hautläsionen an den Unterarmen.

16.1 Anatomie der Haut

Zur Orientierung

Die Haut ist das größte Organ des menschlichen Körpers und ist bereits bei der Geburt in anatomischer Hinsicht vollständig entwickelt. Bei einem Erwachsenen hat sie eine Oberfläche von 15 000–20 000 cm^2, eine Dicke zwischen 1,5 und 4 mm und ein Gewicht von bis zu 10 kg.

16.1.1 Aufbau der Haut

Schichten Die Haut wird in verschiedene Schichten unterteilt (➤ Abb. 16.2). Von außen nach innen unterscheidet man die Epidermis (Oberhaut), die Dermis (Lederhaut, Korium) und die Subkutis (Unterhaut, Hypodermis). Epidermis und Dermis werden dabei häufig zusammengefasst und als Kutis bezeichnet.

Hautbestandteile Auf nur einem Quadratzentimeter Haut findet man durchschnittlich 100 Schweißdrüsen, 500 Talgdrüsen, die ein Fettgemisch produzieren, 100 Nervenenden für den Tastsinn und die Schmerzwahrnehmung, 12 Nervenenden für die Kältewahrnehmung und 2 Nervenenden für die Wärmewahrnehmung (➤ Kap. 3.1 und 3.2). Zusätzlich gibt es noch 100 Schweißdrüsen, 500 Talgdrüsen, die ein Fettgemisch produzieren, und die übrigen sog. Hautanhangsgebilde (Haare, Hand- und Fußnägel).

16.1.2 Epidermis

Die im direkten Kontakt zur Umwelt stehende Epidermis besteht zu 85% aus Keratinozyten, zu 10% aus Langerhans-Zellen, zu ca. 5% aus Melanozyten und aus einigen Merkel-Tastzellen. Je nach Entwicklungsstadium der Keratinozyten wird die Epidermis in weitere Schichten unterteilt (von innen nach außen, ➤ Abb. 16.3):

- Stratum basale (Basalschicht),
- Stratum spinosum (Stachelzellschicht),
- Stratum granulosum (Körnerschicht),
- Stratum lucidum (Glanzschicht) und
- Stratum corneum (Hornschicht).

Da die Epidermis gefäßlos ist, werden die epidermalen Zellen über Diffusion aus dem dermalen Kapillarsystem ernährt. Die Dicke der Epidermis variiert je nach Lokalisation zwischen 0,06 und 0,1 mm. Besonders dick ist sie an den Fußsohlen und Handinnenflächen, wo mechanische Belastung zu einer Verdickung des Stratum corneum führt.

Stratum basale

Zelltypen Das Stratum basale besteht vorwiegend aus funktionell heterogenen, hoch- bis isoprismatischen **Keratinozyten** auf der Basalmembran, welche Epidermis und Dermis trennt. Die basalen Keratinozyten sind eine mitotisch aktive Zellpopulation. Entwickeln sie sich zu postmitotischen, nicht teilungsfähigen Zellen, so lösen sie sich von der Basalmembran und migrieren durch das Epithel bis zum Stratum corneum. Diese organisierte, vertikale Migration wird von einer koordinierten Sequenz aus verschiedenen Differenzierungsvorgängen begleitet. Proliferation und Differenzierung schließen sich gegenseitig aus, da ausdifferenzierte Zellen terminalen Wachstumsverlust zeigen. Neben den Keratinozyten befinden sich in der Basalzellschicht **Melanozyten** und **Merkel-Zellen.**

Adhäsionsstrukturen Für die Anheftung der basalen Keratinozyten an die Basalmembran und für den Zusammenhalt der Zellen als Zellverband stehen mehrere Adhäsionsstrukturen zur Verfügung: Über Hemidesmosomen und fokale Adhäsionen wird der Halt zwischen basalen Zellen und der Basalmembran, über Desmosomen und adhärente Junktionen der interzelluläre Zusammenhalt erreicht. Während des Differenzierungsprozesses verändern die Desmosomen ihre Proteinzusammensetzung und exprimieren verschiedene Moleküle in Abhängigkeit von der Zellschicht. Außerdem nimmt die Zahl der Desmosomen in Stratum spinosum und Stratum granulosum im Vergleich zum Stratum basale deutlich zu.

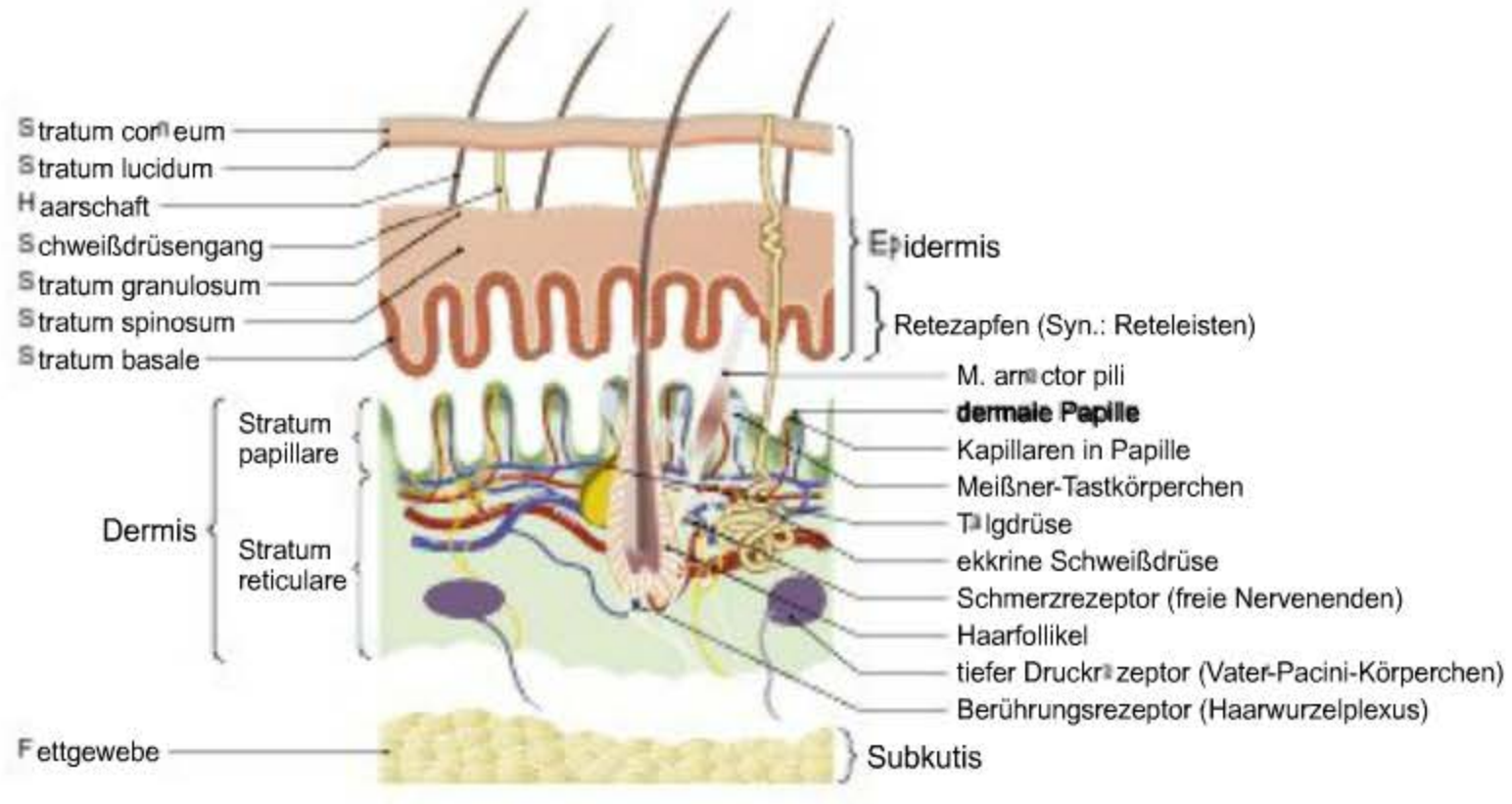


Abb. 16.2 Anatomischer Aufbau der Haut und Hautanhangsgebilde [16.1].

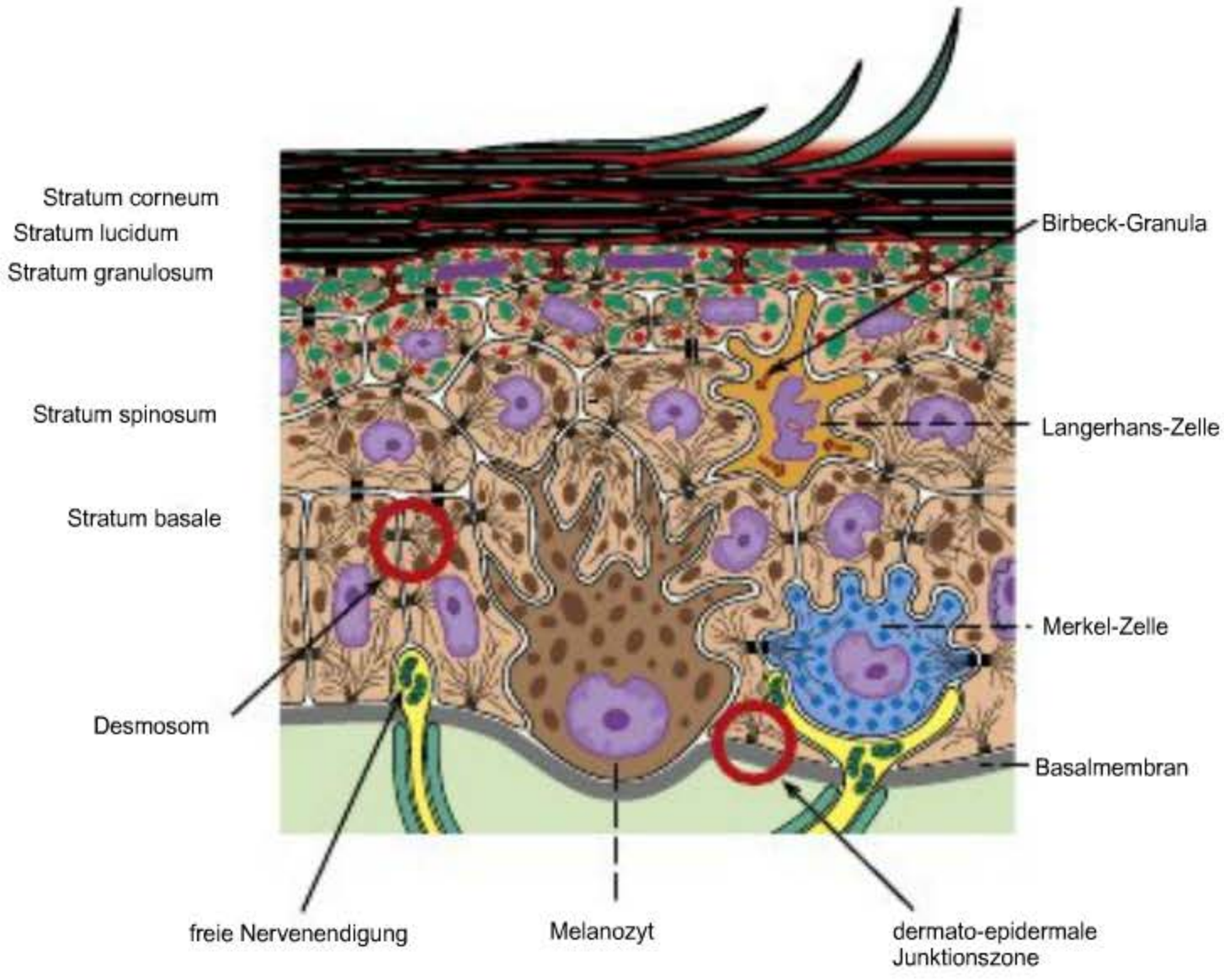


Abb. 16.3 Aufbau der Epidermis [16.1].

Klinik Blasen bildende Erkrankungen

Bei den Blasen bildenden Erkrankungen (z. B. bullöses Pemphigoid, Pemphigus vulgaris) werden Autoantikörper gebildet, die die Adhäsionsproteine in der Haut als Antigene erkennen und sich entsprechend in der Epidermis anreichern. Die Ursache der Autoantikörperbildung ist meist nicht bekannt, mögliche Ursachen können Tumorerkrankungen oder die Einnahme von Medikamenten sein. Beim bullösen Pemphigoid (➤ Abb. 16.4) sind Antikörper im Plasma und in der Epidermis nachweisbar, die gegen die Hemidesmosomen der basalen Keratinozyten gerichtet sind. Als Folge der Antikörperbindung an diese Adhäsionsmoleküle werden Leukozyten und Lymphozyten aus dem Blut rekrutiert, die sich ebenfalls in der Haut anreichern. In der Folge geht der Kontakt der basalen Keratinozyten zur Basalmembran verloren und die Epidermis löst sich von der darunterliegenden Dermis. Eine Blase ist entstanden. Die Infiltration der Haut mit Entzündungszellen ist an der ödematösen Umgebungsrötung erkennbar. Die Erkrankung löst bei den Patienten einen massiven, zum Teil unerträglichen Juckreiz aus. Die Therapie besteht aus einer immunsuppressiven und antientzündlichen Therapie. Die Prognose ist gut.

Stratum spinosum

Das Stratum spinosum besteht in der behaarten Haut aus 1–2 Zellschichten polygonaler Tochterzellen der basalen Keratinozyten (➤ Abb. 16.3). Sie synthetisieren Keratingranula (Odland-Körper), die für die Barrierefunktion der Epidermis von Bedeutung sind. Außerdem ist hier der Sitz der Langerhans-Zellen (dendritische Zellen), die zum Monozyten-Makrophagen-System zählen. Diese sind dendritische Zellen, die Fc-, IgG- und C3-Rezeptoren besitzen und für die Antigenpräsentation verantwortlich sind.

Stratum granulosum

Im Stratum granulosum sind die Zellen abgeflacht. Es ist nicht überall deutlich ausgeprägt und besteht aus 1–2 Lagen von Zellen mit großen, basophilen Keratohyalingranula, die das Pro-Filaggrin als Vorläuferprotein des Filaggrins enthalten. Diese histologisch auffälligen Granula sind für die Schicht namensgebend. Im Rahmen der terminalen Ausdifferenzierung der Zellen wird Pro-Filaggrin zu Filaggrin umgewandelt, welches für die stabile Quervernetzung der Keratinfilamente sorgt. Die Bildung dieser stabilen Vernetzungen ist eine Voraussetzung für den Erhalt dieser Struktur im Rahmen der anschließend im Stratum corneum stattfindenden programmierten Zellzerstörung.

Stratum lucidum

Das Stratum lucidum ist eine dünne, homogene Zellschicht, die überwiegend an den stark belasteten Händen und Füßen zu



Abb. 16.4 Bullöses Pemphigoid. Pralle Blasen auf stark geröteter, entzündeter Haut.

finden ist. Histologisch stellt sie sich als eine stark lichtbrechende, kernlose, hyalinhaltige Schicht aus abgestorbenen Zellen dar. Am übrigen Körper ist sie gering oder gar nicht ausgebildet.

Stratum corneum

Das Stratum corneum, die äußerste Schicht, die aus vollständig verhornten Zellen besteht, wird kontinuierlich abgestoßen. Die intrazellulären Zytokeratin-Filamente sind über das Strukturprotein Filaggrin stabil vernetzt. Die aus der Hydrolyse des Filaggrins hervorgehenden Metaboliten sind die Urocainsäure, die als Histidinabkömmling eine natürliche fotoprotektive Substanz der Hornschicht darstellt, und die Pyrrolidon-Carboxylsäure (PCA), ein stark hygroskopisches Glutaminderivat, das den Hydratisierungsgrad der Hornschicht erhält und die Haut vor Austrocknung schützt. An die Innenseite der Zellmembran von Korneozyten lagern sich außerdem als „cornified envelopes" Proteine (Involucrin, Loricrin) an, welche dort durch das Enzym Transglutaminase stark quervernetzt werden. Dies erklärt einerseits die hohe Rigidität der Zellen und führt andererseits zu einer ausgeprägten chemischen Resistenz gegen Keratolytika und organische Lösungsmittel. Zusammen mit dem aus den Odland-Körperchen sezernierten Lipidgemisch zur Abdichtung der Zellzwischenräume entsteht letztlich eine komplexe und effiziente Barriere, die zum einen Wasserverluste und zum anderen das Eindringen von Mikroorganismen und schädlichen Umwelteinflüssen verhindert.

16.1.3 Dermis

Die Dermis ist von der Epidermis durch die durchgehende Basalmembran getrennt. Sie besteht hauptsächlich aus Kollagenfasern produzierenden Fibroblasten, Bindegewebe und Gefäßen. Das dichte Geflecht kollagener und elastischer Fasern verleiht der Haut Reißfestigkeit und Verformbarkeit. Die Dermis unterteilt sich in 2 Schichten (➔ Abb. 16.2):

- Das obere **Stratum papillare** besteht aus lockerem Bindegewebe mit zahlreichen Fortsätzen in die Epidermis. Es enthält Kapillarschlingen, Nerven und Ansammlungen von Immunzellen und erfüllt mechanische, nutritive, sensorisch-sensible und immunologische Aufgaben. In dieser Schicht sind Haare, Talg- und Schweißdrüsen als epidermale Strukturen eingelagert.
- Das untere **Stratum reticulare** ist eine faserreiche und zellarme Bindegewebsschicht.

16.1.4 Hypodermis

Die Hypodermis ist als tiefste Hautschicht ein Bindegewebsgeflecht mit eingelagerten Lipozyten, das die Haut verschieblich mit unterliegenden Faszien oder Muskulatur verbindet.

MERKE

Die Epidermis wird von innen nach außen in 5 verschiedenen Schichten unterteilt: Stratum basale, Stratum spinosum, Stratum granulosum, Stratum lucidum und Stratum corneum. Mitotisch aktive Zellen im Stratum basale teilen sich und wandern dann als nicht mehr teilungsfähige Zellen durch die Schichten nach oben. So kann sich die Haut ständig regenerieren und ihren vielfältigen Funktionen nachkommen.

16.2 Funktionen der Haut

Zur Orientierung

Funktionen der Haut sind einerseits die Barriere- und Schutzfunktionen (z. B. UV-Licht, Mikroorganismen), des Weiteren die Temperaturregulation (s. a. ➔ Kap. 15) und die Sinneswahrnehmung (➔ Kap. 3.1 und 3.2). Außerdem bildet die Haut Vitamin D, und schließlich sendet die Haut Signale an die Umwelt, ist also Spiegel der Gemütslage.

16.2.1 Barrierefunktion

Vor allem das Stratum corneum sorgt dafür, dass das Körperinnere gegen die Außenwelt abgedichtet wird. Sie verhindert somit das Austrocknen (Wasser- und Elektrolytverlust) und unterbindet das Eindringen von körperfremden Organismen bzw. die transkutane Penetration potenziell schädigender Substanzen. Allerdings kann die Aufnahme chemischer Substanzen nicht immer verhindert werden. Die Barrierefunktion wird v. a. dann überwunden, wenn die Moleküle sehr klein sind (< 800 kDa) und einen lipo- und hydrophilen Charakter besitzen.

Klinik

Therapeutisch wird diese Durchlässigkeit für die topische Applikation von Medikamenten genutzt. Eingebettet in einer entsprechenden Salbengrundlage können so Medikamente direkt

am Ort der Erkrankung appliziert werden. Dabei erhöht die bestehende Erkrankung in vielen Fällen, wie z. B. bei einem Ekzem, die transkutane Resorption.

16.2.2 Schutz vor UV-Licht

UV-Exposition Die Alterung der Haut hängt wesentlich von der UV-Exposition ab. Durch UV-Strahlung werden die natürlichen Prozesse der Hautalterung (intrinsische Alterung) verstärkt und im Rahmen der extrinsischen Alterung eine Abnahme des Kollagens – bzw. eine Verdickung und Verkürzung der Fasern – und eine Reduktion des Elastin- und des Hyaluronsäuregehalts herbeigeführt (➤ Kap. 19.1).

Melanozyten Hauptverantwortlich für den UV-Schutz sind die Melanozyten (Dichte: ca. 1100–1300 Zellen/mm^2). Diese sitzen zwischen den basalen Keratinozyten in der Epidermis (➤ Abb. 16.3). Melanozyten synthetisieren und sezernieren Melanin, das in Melanosomen verpackt ist. Diese werden von den Keratinozyten phagozytiert. Dabei versorgt ein Melanozyt mit seinen dendritischen Ausläufern ca. 36 Keratinozyten, die als funktionelle epidermale Melanineinheit verstanden werden. Interessanterweise ist die Anzahl der Melanozyten unabhängig von Rasse und Geschlecht. Bei dunkel pigmentierten Menschen ist die Anzahl der Melanozyten nicht höher, sondern ihre melanogene Aktivität gesteigert, die sich anhand vermehrter und größerer Melanosomen widerspiegelt.



Abb. 16.5 Malignes Melanom. Man erkennt einen braun-schwarz unregelmäßig scharf begrenzten Fleck mit eine solitären Knoten innerhalb der Läsion.

Klinik

Das maligne Melanom (➤ Abb. 16.5) entsteht aus dem melanozytären Zellsystem und manifestiert sich überwiegend in der Haut. Weil es schnell und frühzeitig metastasiert (u. a. auch in das ZNS), gehört es zu den bösartigsten Tumoren. Neben polygenen Erbfaktoren spielt vor allem die UV-Belastung der weißen Haut in der Kindheit die entscheidende Rolle. Die Inzidenz in der weißen Bevölkerung nimmt weltweit zu und liegt in Mitteleuropa bei etwa 10–12 Fällen pro 100 000 Einwohner und Jahr, in Ländern erhöhter UV-Belastung (z. B. Australien) bei 60 Fällen pro 100 000 Einwohner und Jahr. Um maligne Melanome von einfachen Pigmentläsionen abzugrenzen, kann die ABCDE-Regel als erste Richtschnur dienen (ABCDE: **A**symmetrie des Aufbaus, **B**egrenzung unregelmäßig, **C**olorit inhomogen, **D**urchmesser > 6 mm, **E**rhabenheit und/oder „enlargement" = Vergrößerung). Der maligne Hauttumor bereitet in der Regel, solange nicht metastasiert, keine Beschwerden. Die Prognose richtet sich vor allem nach der vertikalen Eindringtiefe des Tumors: Je tiefer der Tumor eingedrungen ist, desto wahrscheinlicher ist es, dass er in das Lymph- oder Blutgefäßsystem eindringt und metastasiert – und wenn dies geschieht, verschlechtert sich die Prognose für den Patienten deutlich. Daher ist die frühzeitige Totalexzision des Tumors lebensrettend. Je nach UV-Belastung in der Kindheit, Hauttyp und familiärer Vorbelastung ist bereits jungen Erwachsenen eine regelmäßige hautärztliche Untersuchung zu empfehlen. Die beste Vorsorge ist ein konsequenter UV-Schutz.

Melanin und Melaninsynthese Melanin schützt Keratinozyten und Melanozyten vor UV-Schäden durch UV-Absorption und Oxidation von Radikalen, die durch UV-Exposition entstehen. UVA (Sofortpigmentierung) und UVB (Spätpigmentierung, ca. 48 h nach UV-Exposition) fördern sowohl die Melaninsynthese als auch die Zellteilung der Melanozyten. Das entscheidende Enzym für die Melaninsynthese ist die Tyrosinase, die wiederum vor allem durch das Hormon α-MSH reguliert wird.

Klinik

Angeborene oder erworbene Defekte der Tyrosinase führen zu Depigmentierungen, die z. B. als Albinismus bekannt sind. Verstärkte Aktivität kann zu Hyperpigmentierungen führen. Diese an sich harmlosen Erscheinungen können für viele Betroffene, v. a. im asiatischen Raum, ein großes ästhetisches Problem darstellen. Häufig findet man Hyperpigmentierungen während einer Schwangerschaft (= Chloasma gravidarum), vermutlich aufgrund einer vermehrten Bildung von α-MSH, das auch in der Plazenta und in der fetalen Hypophyse gebildet wird.

16.2.3 Schutz gegen Kälte und Hitze

Änderungen der Umgebungs- oder der Körpertemperatur aufgrund physiologischer (z. B. Sport) oder pathophysiologischer (z. B. Fieber infolge infektiöser Erkrankungen) Prozesse sind die typischen Umstände, die eine schnelle und effektive Thermoregulation verlangen. Um eine konstante Temperatur im Organismus zu gewährleisten, ist eine präzise Regulation von Durchblutung und Schweißdrüsensekretion notwendig (s. a. ➤ Kap. 15.1, ➤ 15.2).

Hautdurchblutung

Die Durchblutung der Haut wird vor allem durch das Öffnen bzw. Schließen von arteriovenösen Anastomosen geändert. Die Kontrolle der Hautdurchblutung unterliegt dabei dem sympathischen Nervensystem. Noradrenerge Nervenfasern versorgen kleine Arterien und Arteriolen und führen bei Stimulation zu einer Vasokonstriktion. Eine Vasodilatation wird durch Verminderung des Sympathikotonus erreicht. Zusätzlich wird angenommen, dass die Vasodilatation auch aktiv gesteuert wird; der Transmitter hierbei ist bisher nicht bekannt. Es wird vermutet, dass dieses System cholinerge Transmitter besitzt und seine vasodilatatorische Wirkung im Zusammenspiel mit einem Kotransmitter, eventuell dem vasoaktiven intestinalen Peptid (VIP), ermöglicht. Bei einem Anstieg der Umgebungs- bzw. Körpertemperatur folgen somit ein Anstieg der Hautdurchblutung und in der Regel eine Zunahme der Schweißsekretion. Die Abkühlung wird durch Konvektion und Verdunstung erreicht. Bei einem Abfall der Temperatur reduziert sich die Schweißsekretion, die Durchblutung wird durch Vasokonstriktion gedrosselt und die konvektive Wärmeabgabe durch noradrenerge Piloarrektion vermindert (durch Vergrößerung der Grenzschicht).

Schweißdrüsen

Schweißdrüsen bestehen aus einem gewundenen sekretorischen Endstück und einem gestreckten Ausführungsgang, der im Bereich des Infundibulums in den Haarfollikel mündet. Man unterscheidet 2 Typen von Schweißdrüsen:

Ekkrine Schweißdrüsen Ekkrine Schweißdrüsen sind von Haarfollikeln unabhängig und über den gesamten Körper verteilt, die meisten finden sich an den Handflächen und Fußsohlen. Die ekkrinen Schweißdrüsen liegen an der Dermis-Subkutis-Grenze. Ihre Funktion wird durch nicht myelinisierte sympathische C-Fasern reguliert, wobei der wichtigste Neurotransmitter Acetylcholin ist. Die Transmitter werden durch direkte oder indirekte Stimulierung des Temperaturzentrums im Hypothalamus und lokal wahrscheinlich über wärmeempfindliche Vanilloidrezeptoren freigesetzt.

Apokrine Schweißdrüsen Die in Haarfollikel mündenden und adrenerg innervierten apokrinen Drüsen sind vor allem genital und axillär lokalisiert. Sie entwickeln sich erst im Rahmen der hormonellen Umstellung in der Pubertät und produzieren Duftstoffe mit (bei Tieren) pheromonartiger Wirkung. Die apokrinen Drüsen werden von adrenergen sympathischen Nerven versorgt.

Neugeborene

Aufgrund der postnatalen Unreife des vegetativen Nervensystems ist die Thermoregulation bei Früh- und Neugeborenen eingeschränkt. Da die Fähigkeit, durch Vasokonstriktion den Wärmeverlust zu vermindern bzw. durch Schweißsekretion Verdunstungskälte zu generieren, bei Neugeborenen fehlt, muss die Umgebungstemperatur konstant zwischen 35 und 37 °C betragen. Eine Normalisierung der Schwitzfunktion tritt erst im Verlauf der ersten 6–8 Lebensmonate ein.

16.2.4 Schutz gegen Mikroorganismen

Säureschutzmantel Auf der Hautoberfläche befindet sich ein Fettfilm aus einer hydrolipiden Emulsion mit einem pH von 4,2–6,5. Dieser Säureschutzmantel enthält zusätzlich, überwiegend von Keratinozyten sezernierte antimikrobiell wirksame Substanzen (Defensine, Cathelicidine und Histatine). Diese Peptide binden über eine elektrostatische Wechselwirkung an der negativ geladenen Zelloberfläche und bilden anschließend elektrogene Ionenkanäle. Zusätzlich fördern vor allem die Defensine die Phagozytose und wirken chemotaktisch. Von Bedeutung ist der saure Hautoberflächenfilm, da er die Haut vor Austrocknung, Bakterien und anderen exogen bedingten Schadeinflüssen schützt. Gleichzeitig begünstigt dieses Milieu das Gedeihen der symbiotischen Hautflora (u. a. Staphylococcus epidermidis, Propionibakterien, Korynebakterien und lipophile Hefen), was zusätzlich die Ansiedlung und Proliferation pathologischer Keime erschwert. Die Zusammensetzung der residenten Flora ist nicht überall gleich. Sie wird beeinflusst von lokalen Parametern wie pH-Wert, Talgdrüsenreichtum, feucht-warmem Milieu und der Follikeldichte.

Immunsystem Die Haut ist mit zellulären und humoralen Abwehrmechanismen ein Außenposten des Immunsystems. Dabei erfüllt das hautassoziierte lymphatische Gewebe („skin-associated lymphoid tissue", SALT) wichtige Funktionen im angeborenen und adaptativen Immunsystem. Zum SALT zählt man Langerhans-Zellen, Keratinozyten, epidermotrope rezirkulierende T-Lymphozyten-Subpopulationen der Epidermis und die assoziierten Lymphknoten der Haut. Sollten trotz der äußeren Barrierefunktion der Haut Mikroorganismen, z. B. Bakterien oder Viren, eindringen, wird das SALT aktiviert. Am Anfang der Abwehrmechanismen steht dabei das Komplementsystem (➤ Kap. 7.2; ➤ Abb. 7.3), das der Vermittlung von Phagozytose und Lyse der Mikroorganismen dient. Die spezifische Immunabwehr (➤ Kap. 7.3) beginnt mit der Aktivierung der dendritischen Zellen. Dendritische Zellen (DZ) finden sich in der Epidermis, wo sie auch Langerhans-Zellen – nach ihrem Entdecker – genannt werden, und in der Dermis. Sie werden durch proinflammatorische Zytokine (IL-1β, TNFα und GM-CSF) aktiviert, die durch die Bakterieneinwirkung von Keratinozyten, Makrophagen und Leukozyten freigesetzt werden. DZ phagozytieren die Fremdstoffe und präsentieren nach intrazellulärer Prozession Antigenfragmente zusammen mit dem MHC-II-Rezeptor. Diese DZ verlassen die Haut und wandern über die afferente Lymphbahn in die T-Areale des regionären Lymphknotens. Hier aktivieren sie nun die naiven T-Zellen, die sich zu T-Helferzellen oder zytotoxischen T-Zellen entwickeln:

- T-Helferzellen sind charakterisiert durch den $CD4^+$-Rezeptor und können in 2 unterschiedliche Typen (T_{H1} und T_{H2}) weiterdifferenzieren. T_{H1} fördern über die Zytokine IL-1

und IFNγ die Abwehr von Bakterien und Pilzen sowie die Überempfindlichkeit vom Spättyp (z. B. bei der Kontaktallergie). Dagegen antagonisieren T_{H2} diese Reaktion, indem sie über IL-4, IL-5 die IgE-Produktion in B-Lymphozyten induzieren. Dies wiederum sorgt für die Abwehr gegen Wurmbefall. Pathophysiologisch spielen diese Zellen eine entscheidende Rolle bei der Entstehung der atopischen Dermatitis.

- Die zytotoxischen T-Zellen exprimieren den $CD8^+$-Rezeptor und eliminieren virenbefallene Zellen. Dabei erkennt der $CD8^+$-Rezeptor virale Peptide, die von MHC-Klasse-I-Molekülen präsentiert werden. Zytotoxische T-Zellen erkennen auch Tumorantigene, kleine Peptide, die zusammen mit MHC-Klasse-I-Molekülen exprimiert werden. Diese Eigenschaft weckte große Hoffnung in der Krebstherapie. Leider konnte, bisher basierend auf dieser Eigenschaft, keine Therapie, außer im experimentellen Stadium, etabliert werden.

16.2.5 Signale an die Umwelt

Der Schweregrad einer Hautkrankheit, z. B. einer Schuppenflechte oder einer atopischen Dermatitis, kann durch unsere Stimmung wesentlich beeinflusst werden. Den betroffenen Patienten ist dieses Wechselspiel zwischen Gemütslage und der jeweiligen Hauterkrankung schon lange bekannt, aber erst seit wenigen Jahren verstehen wir auch die physiologischen und pathophysiologischen Zusammenhänge. Die Haut und das Nervensystem stehen über verschiedene Botenstoffe und über Zell-zu-Zell-Kommunikation in einem engen, interaktiven Kontakt und beeinflussen sich gegenseitig. Dabei moduliert das Nervensystem auch die zahlreichen Entzündungsreaktionen in unserer Haut, die stetig, wenn auch oft unbemerktstattfinden.

MERKE

Die Haut übernimmt als aktive und zur Regeneration befähigte Außenhülle des Körpers wichtige Funktionen. Sie ist dabei nicht nur eine physikalische Barriere, sondern schützt uns als immunaktives Sinnesorgan vor einer Vielzahl an Außeneinflüssen. Dazu gehören neben chemischen und physikalischen Noxen auch Mikroorganismen, die gezielt ausgeschaltet werden können. Zusätzlich übernimmt die Haut regulatorische Aufgaben im Säure-Basen- und im Wärmehaushalt des Körpers.

ZUSAMMENFASSUNG

Die Haut ist das größte Organ des menschlichen Körpers. Sie übernimmt eine Vielzahl von lebensnotwendigen Funktionen und ist dementsprechend vielfältig in ihren anatomischen und physiologischen Eigenschaften. Ihr schichtartiger Aufbau, die Regenerationsfähigkeit der Epidermis und der überwiegend von Keratinozyten produzierte Säureschutzmantel tragen maßgeblich dazu bei, dass die Haut als Barriere intakt bleibt. Über die reine Barrierefunktion hinaus übernimmt die Haut aber auch aktive Prozesse. Sie reguliert die Wärmeabgabe, den Säure-Basen-Haushalt und besitzt ein eigenes Abwehrnetz. Langerhans-Zellen, Keratinozyten, T-Zellen und hauteigene Lymphknoten bilden das sog. SALT. Dieser Außenposten des Immunsystems vereinigt humorale und zelluläre Immunabläufe und schützt uns direkt an der Schnittstelle zur Außenwelt. Mikroorganismen und andere Noxen können so eliminiert werden, bevor sie größeren Schaden anrichten.

Fragen

1 In welche Schichten wird die Haut unterteilt?
2 In welche Schichten wird die Epidermis unterteilt?
3 Worin bestehen die Hauptaufgaben der Haut?
4 Wie funktioniert der Schutz vor UV-Strahlen?
5 Wie schützt die Haut den Körper vor Mikroorganismen?

This page intentionally left blank

KAPITEL

17

E. Nieschlag, G.F. Weinbauer, T.G. Cooper, W. Wittkowski, T. Cantz

Reproduktion

17.1 Wirkungen der Sexualsteroide 652

17.2 Gametogenese 653
17.2.1 Oogenese und Menstrualzyklus 653
17.2.2 Spermatogenese, Spermiogenese und Spermienreifung 658

17.3 Kohabitation 662

17.4 Fertilisation und Implantation 663

17.5 Embryonal-fetale Entwicklung und Geburt 664
17.5.1 Embryonalzeit 664
17.5.2 Entwicklung des Fetus 672
17.5.3 Geburt 673

17.6 Stammzellbiologische Aspekte der Reproduktionsmedizin 674
17.6.1 Keimbahn 675
17.6.2 Embryonale Stammzellen 675
17.6.3 Reprogrammierung 676

Kasuistik

Sybille und Louis sind seit 6 Jahren ein Paar und seit 4 Jahren verheiratet. Sie wollen gerne Kinder haben, aber dieser Wunsch ist jetzt seit 18 Monaten unerfüllt – obwohl Sybille die Pille nicht mehr nimmt, ihr Zyklus regelmäßig ist und sie regelmäßigen Verkehr haben. Sybille ist jetzt 32, Louis 33 Jahre alt. Beide rauchen nicht und sind weder toxischen Umweltfaktoren noch außergewöhnlichem Stress ausgesetzt. Und doch haben beide schon eine Vorgeschichte: Bei Sybille war es mit 24 Jahren – in einer anderen Partnerschaft – zu einer Schwangerschaft gekommen, die in der 10. Woche abgebrochen wurde. Louis hat seit der Kindheit auf der linken Seite einen Hodenhochstand, der im 12. Lebensjahr mit HCG-Spritzen behandelt wurde. Der Hoden blieb jedoch im Leistenkanal. Seit damals wird Louis einmal im Jahr sonographisch untersucht und palpiert den Hoden regelmäßig selbst, weil ein solcher Hochstand das Risiko einer malignen Entartung beinhaltet.

Die weiteren Untersuchungen ergeben bei Sybille zwar ein gutes Follikelwachstum und die Bildung eines Corpus luteum nach dem Eisprung, aber beide Eileiter sind verschlossen. Bei Louis liegt der linke Hoden im Leistenkanal und ist klein (8 ml gegenüber normalerweise mindestens 12 ml), während der rechte Hoden im Skrotum liegt und normal groß ist (15 ml). In der Sonographie ist der rechte Hoden normal strukturiert, wohingegen der linke zahlreiche kleine echoreiche Areale aufweist. Im Ejakulat sind nur 1,5 Millionen Spermien pro Milliliter vorhanden (Norm > 20 Millionen/ml), und die sind nur wenig beweglich und in ihrer Form verändert. Das FSH im Serum ist als Ausdruck einer Spermatogenesestörung erhöht.

Wegen der verschlossenen Eileiter ist eine In-vitro-Fertilisation (IVF) angezeigt. Weil die Spermienparameter deutlich vermindert sind, werden die Spermien direkt in die Eizelle injiziert (ICSI). Im zweiten Behandlungszyklus klappt es dann: Es werden 2 Embryonen im Vier-Zell-Stadium übertragen, und daraus entsteht eine normale Einlingsschwangerschaft. Neun Monate später wird Clara geboren.

Zur Orientierung

Ein wesentliches Charakteristikum des Lebens ist der Tod. Fortpflanzung ist die Kompensation für den Tod und garantiert den Fortbestand einer Art. Die zweigeschlechtliche Fortpflanzung bietet die Chance für einen genetischen Austausch und damit die Entstehung einer Vielfalt von Merkmalen, die Entwicklung und Adaptation ermöglichen.
Die Fortpflanzung beginnt mit der Entstehung und Reifung der Keimzellen (Gameten) im männlichen und weiblichen Organismus (Gametogenese). Nach der Vereinigung der beiden Keimzellen (Fertilisation) nistet sich der frühe Embryo in der Uterusschleimhaut ein (Nidation). Hier entwickeln sich die Embryonalhüllen, die Plazenta und die Nabelschnur, die die Versorgung des Embryos gewährleisten. Für bestimmte Stoffwechselleistungen, insbesondere im Steroidmetabolismus, übernehmen Fetus, Plazenta und Mutter sich ergänzende Teilfunktionen und bilden so eine fetoplazentar-maternale Einheit. Die Reproduktion findet in der Geburt des Kindes ihren Abschluss.

17.1 Wirkungen der Sexualsteroide

Zur Orientierung

Östrogene und Androgene entfalten eine entscheidende Wirkung am Ort ihrer Entstehung, in den Gonaden. Ohne sie würden Oogenese bzw. Spermatogenese nicht ablaufen können. Während es sich hierbei vorwiegend um lokale Effekte handelt, haben die Sexualsteroide aber auch wichtige endokrine Wirkungen in extragonadalen Zielorganen. Diese Wirkungen dienen der Ausprägung und Aufrechterhaltung des weiblichen und männlichen Phänotyps. Sie stehen nur teilweise unmittelbar im Dienste der Fortpflanzung und haben Einfluss auf zahlreiche Körperfunktionen.

Einteilung und Wirkung

Einteilung Aufgrund ihrer Wirkung lassen sich männliche und weibliche Sexualsteroide unterscheiden. Während die männlichen Sexualsteroide, die **Androgene,** im Wesentlichen ein einheitliches Wirkspektrum haben, kann man bei den weiblichen Sexualsteroiden im Hinblick auf ihre biologischen Effekte 2 Gruppen, die **Östrogene** und die **Gestagene,** unterscheiden.

Wirkungsmechanismus Steroide sind lipophil und können daher rasch die Zellmembran penetrieren. Im Zellkern binden sie an einen spezifischen Rezeptor. Der Hormon-Rezeptor-Komplex bindet an spezifische DNA-Sequenzen und steigert die Transkription bestimmter Gene. Durch Translation dieser mRNA werden Enzyme und andere Proteine produziert, die letztlich die spezifische Hormonwirkung vermitteln.

In einigen Zielorganen wird nicht Testosteron selbst an den nukleären Rezeptor gebunden, sondern 5α-Dihydrotestosteron (DHT). Es wird intrazellulär aus Testosteron mithilfe der 5α-Reduktase gebildet. In anderen Zielorganen wird Testosteron in Östradiol aromatisiert, um wirksam werden zu können.

Östrogene

Sekundäre Geschlechtsmerkmale Östrogene stimulieren die Ausbildung der sekundären Geschlechtsmerkmale des Mädchens in der Pubertät, insbesondere das Brustwachstum und die subkutane Fettverteilung. Gemeinsam mit Androgenen sind die Östrogene für die Entwicklung der Pubes- und Achselbehaarung verantwortlich.

Wirkung auf die Geschlechtsorgane Östrogene steigern die Durchblutung der Vagina und bewirken die Proliferation, Differenzierung und Reifung des Plattenepithels der Vagina. Die vermehrte Glykogeneinlagerung in dieses Epithel führt beim Zerfall der Zellen zur Milchsäurebildung durch die Vaginalflora. Sie ist für das saure Milieu der Vagina verantwortlich. Unter Östrogeneinfluss entwickelt sich das Endometrium des Uterus in der Proliferationsphase, um dann durch Gestagene in die Sekretionsphase überführt zu werden.

Östradiol ist direkt an der Follikelreifung und deren Steuerung durch einen positiven und negativen Rückkoppelungsmechanismus (Feedback) im Hypothalamus-Hypophysen-Ovar-Regelkreis beteiligt.

Wirkungen auf andere Organe Schleimhaut und Muskulatur der Blase stehen unter dem Einfluss von Östrogenen. Auch der Kollagengehalt des Bindegewebes und der Turgor der Haut sind östrogenabhängig. Außerdem wird der Knochenstoffwechsel von Östrogenen positiv beeinflusst, sodass der Abfall der Östrogene im Klimakterium zur Osteoporose führt (➤ Kap. 4.1).

Fettstoffwechsel Östrogene greifen in den Fettstoffwechsel ein, stimulieren die Apolipoproteinsynthese und hemmen die hepatische Lipoproteinlipase. Als Folge entstehen mehr HDL (High-Density-Lipoprotein) und VLDL (Very-Low-Density-Lipoprotein), während die LDL-Konzentration (Low-Density-Lipoprotein) im Serum sinkt.

Progesteron

Synthese Progesteron ist das wichtigste Hormon des Gelbkörpers (Corpus luteum) und wird vom 23. Tag der Schwangerschaft an von der Plazenta produziert. Progesteron ist in vielen Punkten der Gegenspieler der Östrogene.

Wirkung auf die Geschlechtsorgane Progesteron bestimmt die Lutealphase des Menstruationszyklus, bereitet den Uterus auf die Schwangerschaft vor und hat schwangerschaftserhaltende Wirkung. In der Vagina wird die Abschilferung der Oberflächen- und Intermediärzellen herabgesetzt. Mutter-

mund und Zervikalkanal werden enger gestellt, das Endometrium wird ruhiggestellt (Progesteronblock), und die Motilität der Eileiter wird reduziert. Synergistisch mit Östrogenen und Prolactin wird das Brustwachstum gefördert.

Fettstoffwechsel Progesteron bewirkt einen Abfall der Produktion von Cholesterin, HDL und LDL.

Testosteron

Sexuelle Differenzierung Bereits zwischen der 10. und 18. Woche der fetalen Entwicklung entfalten die Testes eine erste Aktivitätsphase und beeinflussen die sexuelle Differenzierung. Unter dem Einfluss des Testosterons bilden sich Penis, Skrotum und akzessorische Geschlechtsdrüsen aus. Der Wolff-Gang wird zu Ductus deferens und Nebenhoden. Durch das in den Sertoli-Zellen des Hodens gebildete Anti-Müller-Hormon wird der Müller'sche Gang bei der männlichen Entwicklung zurückgebildet. Fehlt dieses Hormon, wie es im Regelfall beim weiblichen Geschlecht und pathologisch bei bestimmten Störungen der sexuellen Differenzierung der Fall ist (Oviduktpersistenz), bildet sich der Müller-Gang zu Uterus, Tuben und oberem Teil der Vagina aus.

Bei Jungen ist die Testosteronkonzentration unmittelbar vor und einige Wochen nach der Geburt sehr hoch. Die physiologische Bedeutung dieser hohen Testosteronspiegel ist nicht eindeutig geklärt. Eine Störung der perinatalen Testosteronspiegel hat anscheinend keine Auswirkung auf die reproduktiven Funktionen. Wahrscheinlich beeinflusst Testosteron den Deszensus der Testes in das Skrotum und spielt bei der „männlichen" Prägung des Gehirns eine Rolle. Auch wird ein Zusammenhang zwischen neonatalem Testosteronspiegel und der Reifung des Immunsystems vermutet.

Sekundäre Geschlechtsmerkmale Mit der Pubertät reift der Feedback-Mechanismus heran, der zwischen Hypothalamus, Hypophyse und Testes besteht. Der Testosteronanstieg während der Pubertät ist für das Wachstum des Penis und der akzessorischen Geschlechtsdrüsen, für die Ausprägung des männlichen Behaarungstypus (Bartwuchs, aufsteigende Pubesbehaarung, Geheimratsecken, übrige Körperbehaarung), die Talgbildung und das Wachstum des Larynx (Stimmbruch) verantwortlich. Gemeinsam mit Wachstumshormonen beeinflusst es den Wachstumsschub und die endgültigen Körpermaße und -proportionen.

Klinik Testosteronmangel in der Pubertät

Wenn Testosteron in der Pubertät fehlt, unterbleibt der Schluss der Epiphysenfugen, und es kommt zum (unproportionierten) **eunuchoiden Hochwuchs** (Beinlänge > Rumpflänge; Spannweite > Körperlänge). Stimmbruch, sekundäre Geschlechtsbehaarung, Peniswachstum und Entwicklung des männlichen Phänotyps bleiben aus.

Wirkung auf Libido und Psyche Im Erwachsenenalter ist Testosteron für die Aufrechterhaltung der einmal erreichten Charakteristika und Funktionen erforderlich. Es stimuliert die Erythropoese und ist damit für die höhere Erythrozytenzahl und den höheren Hb-Gehalt von Männern gegenüber Frauen verantwortlich. Testosteron hat einen anabolen Effekt auf die Muskulatur und die Knochenmasse. Es stimuliert die Libido und sexuelle Appetenz, während Potenz und Erektionsfähigkeit auch ohne Testosteron vorhanden sein können, wenn die Reflexe einmal gebahnt sind. Spontane nächtliche Erektionen sind testosteronabhängig, ebenso die Häufigkeit sexueller Phantasien und die Masturbations- und Koitusfrequenz.

177 Text: Testosteron und männliche Psyche

17.2 Gametogenese

Zur Orientierung

Die Keimzellen entwickeln sich beim Mann in den Hoden (Testes) und bei der Frau in den Eierstöcken (Ovarien). Beim Mann wird die Keimzellentwicklung (Gametogenese) als Spermatogenese, bei der Frau als Oogenese bezeichnet. Ziel der Gametogenese bei beiden Geschlechtern ist die Bildung haploider, reifer Gameten aus diploiden, unreifen Keimzellen. Im Gegensatz zur Spermatogenese beginnt die Oogenese bereits in der Fetalphase. Während von der Pubertät an in den Testes kontinuierlich Millionen von Spermatozoen heranreifen, entwickelt sich im Ovar im Monatsabstand jeweils eine Eizelle. Spermatogenese und Oogenese werden durch übergeordnete Zentren im Gehirn (Hypothalamus und Hypophyse) und durch lokale, gonadale Mechanismen reguliert. Das vom Hypothalamus pulsatil sezernierte Gonadotropin-Releasing-Hormon (GnRH) stimuliert die Produktion und Freisetzung der Gonadotropine luteinisierendes Hormon (LH) und follikelstimulierendes Hormon (FSH). Diese Hormone sind bei beiden Geschlechtern identisch. Die pulsatile Abgabe von GnRH ist die entscheidende Voraussetzung für die intakte Synthese und Ausschüttung der gonadotropen Hormone. Eine Mangelsekretion von GnRH oder dessen konstante Freisetzung führt zu einer Dysfunktion der Keimdrüsen (Gonaden).

17.2.1 Oogenese und Menstrualzyklus

Die Oogenese findet im Ovar statt. Die paarig angelegten Ovarien gehören zusammen mit den Tuben und den jeweils dazugehörenden Bändern und Peritoneumanteilen zu den Adnexen des Uterus und zusammen mit dem Uterus und der Vagina zu den inneren Geschlechtsorganen der Frau (➤ Abb. 17.1). Die Ovarien sind etwa 3 × 1 cm groß und liegen intraperitoneal. Im zentralen Bereich der Ovarien, der Medulla, befinden sich Bindegewebe, Blutgefäße und Nerven. Im peripheren Bereich, dem Kortex, liegen die Keimzellen sowie die Theka- und Granulosazellen.

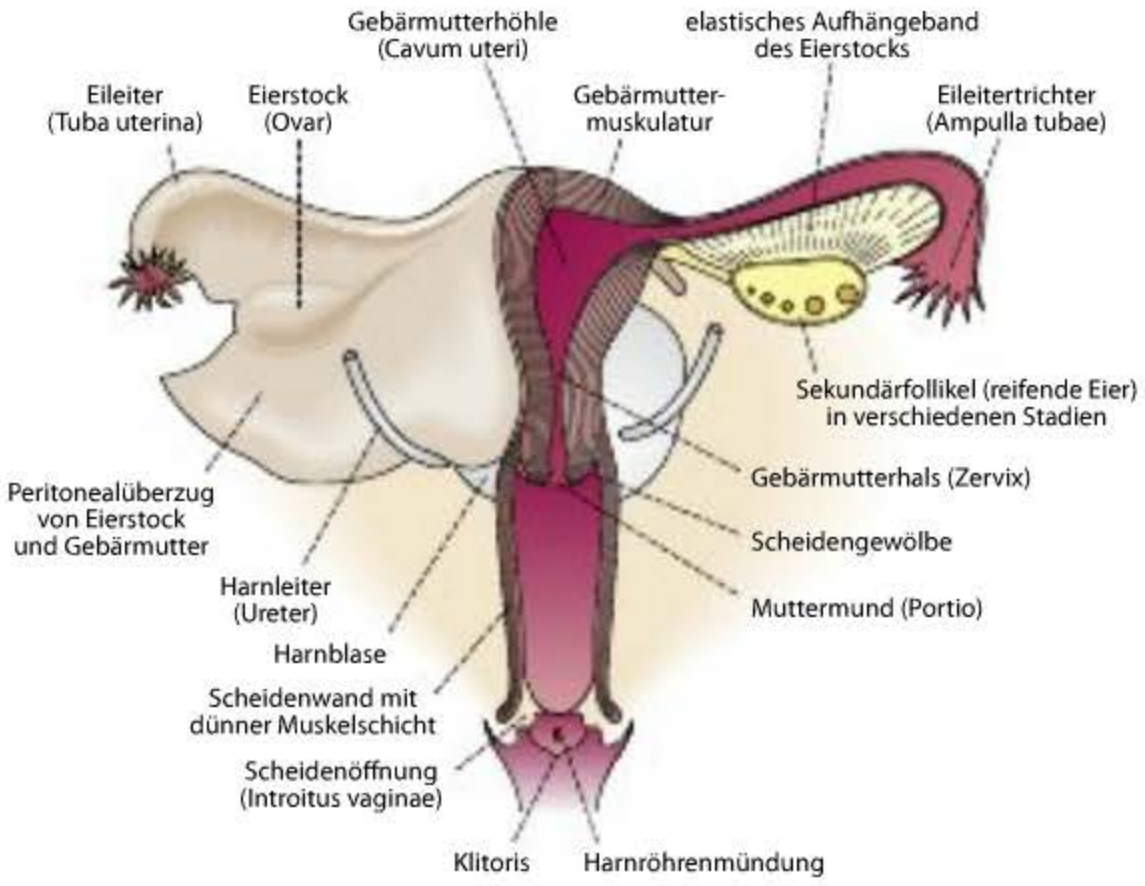


Abb. 17.1 Innere weibliche Geschlechtsorgane. Vagina, Uterus und Adnexe bilden die inneren weiblichen Geschlechtsorgane. Die Oogenese findet in den Ovarien statt.

17

Oogenese

Prozess der Eizellentwicklung Aus den Oogonien entwickeln sich über mitotische und meiotische Teilungen reife Oozyten (Eizellen; ➤ Abb. 17.2). Dieser Prozess beginnt bereits während der fetalen Entwicklung, während deren die Oogonien und die ersten primären Oozyten gebildet werden. Die meisten Zellen degenerieren jedoch, sodass das Ovar von den ca. 7 Millionen pränatalen Oogonien zum Zeitpunkt der Geburt nur noch etwa 2 Millionen enthält. Bis zum Eintritt der Pubertät (Fortsetzung der Meiose I) verringert sich die Zahl der Stammzellen auf ungefähr 300 000 pro Ovar. Dieser Verlust an Keimzellen und Follikeln wird als **Atresie** bezeichnet. Zwischen dem 45. und 55. Lebensjahr beginnt eine Reduktion der Ovarfunktion (Klimakterium oder Wechseljahre). Danach kommt die Oogenese vollständig zum Erliegen, und der ovarielle Zyklus ist permanent unterbrochen **(Menopause).**

MERKE

Bereits während der Fetalzeit beginnt die Entwicklung der Oozyten (Mitose und Meiose I bis zum Stadium der Prophase). Die Meiose I wird dann in der Pubertät fortgesetzt.

Follikelreifung Mit Beginn der Prophase der Meiose I lagern sich um die Oozyten die Follikelzellen an. Zu Beginn der Follikelphase (s. u.) ist die Eizelle von einem einschichtigen, glatten Epithel, das von den Granulosazellen gebildet wird, umgeben **(Primordialfollikel).** Eine wesentliche Funktion der Granulosazellen ist die Produktion von Östradiol, das das Wachstum des Follikels entscheidend beeinflusst. Durch den Übergang des glatten Epithels in ein prismatisches Epithel entsteht der **Primärfollikel.**

Die Eizelle wächst von 50 auf 120 (bis 200) µm Durchmesser und erreicht damit ihre endgültige Größe. Durch zahlreiche Teilungen der Granulosazellen bildet sich ein mehrschichtiges und hochprismatisches Epithel **(Sekundärfollikel).** An den Sekundärfollikeln lagern sich die Thekazellen an. Diese Zellen synthetisieren Androgene. Im Verlauf der ersten Reifeteilung vergrößert sich der Follikel durch Bildung eines Hohlraums (Antrum folliculi) und eine weitere Vermehrung der Granulosa- und Thekazellen **(Tertiärfollikel).** Der reife Follikel wird als **Graaf-Follikel** bezeichnet. Sein Durchmesser kann bis zu 25 mm betragen. Der aus der Meiose I hervorgegangene zweite zelluläre Bestandteil wird als erstes Polkörperchen bezeichnet und degeneriert nachfolgend. Pro Zyklus wird meist nur ein tertiärer Follikel gebildet. Unmittelbar vor dem Eisprung (Ovulation) wird die erste meiotische Reifeteilung beendet. Die Meiose II wird nur nach Penetration der Oozyte durch ein Spermium induziert.

Menstrualzyklus

Werden die ovulierten Eizellen nicht befruchtet, läuft der Menstrualzyklus im Rhythmus von durchschnittlich 28 Tagen ab. Er ist Ausdruck des funktionellen Zusammenspiels von Hypothalamus, Hypophyse, Ovarien und Uterus. Obwohl der Zyklus mit der Menstruation endet, wird der erste Tag der Blutung als leicht erfassbares Zeichen auch als erster Tag des Zyklus festgelegt.

MERKE

Der Zyklus setzt sich aus 3 Phasen zusammen:
- Follikelphase (1.–12. Tag),
- Ovulationsphase (13.–15. Tag),
- Lutealphase (16.–28. Tag).

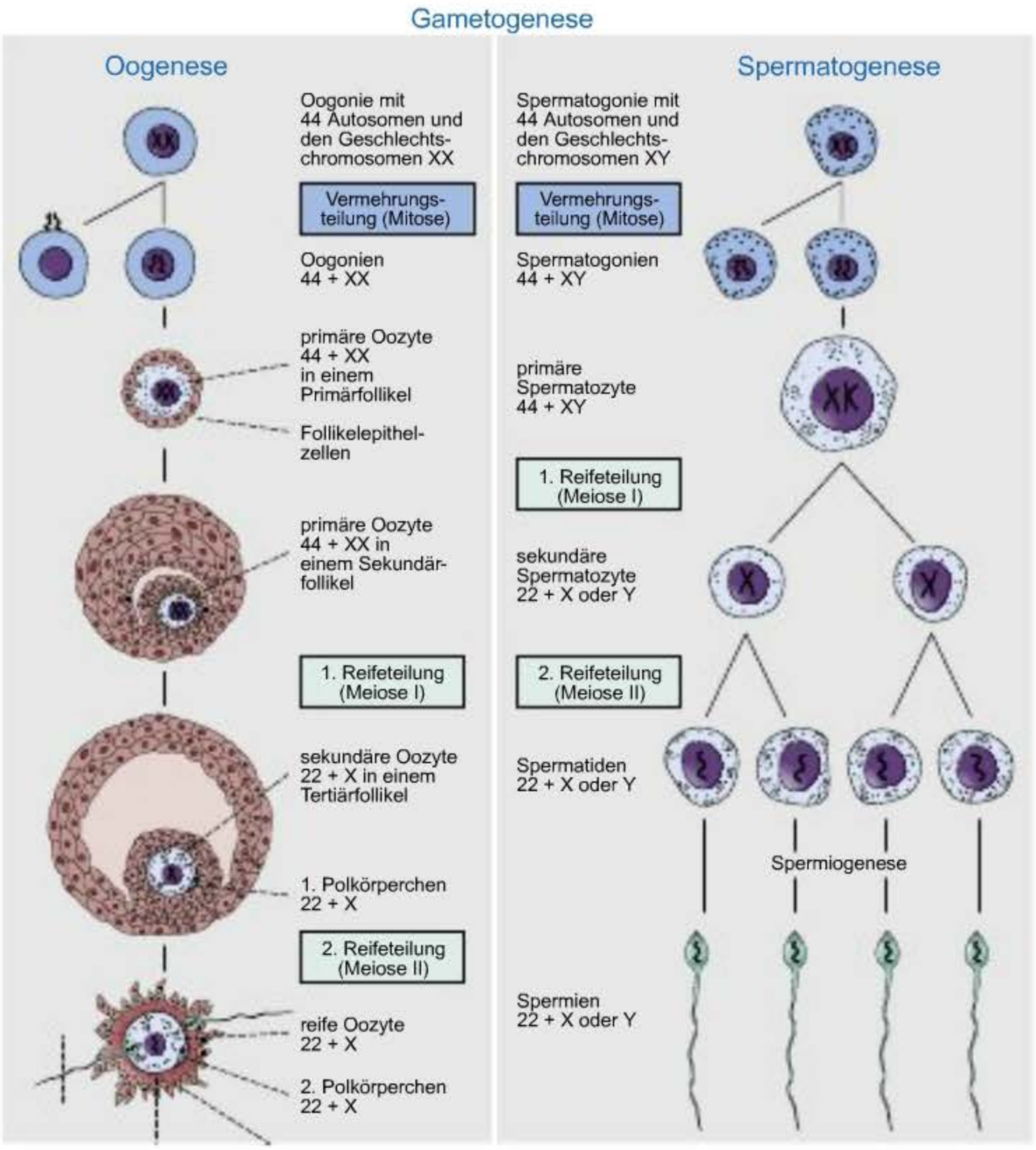


Abb. 17.2 Oogenese und Spermatogenese. Die Oogonien teilen sich mitotisch und werden bei Eintritt in die Meiose I als primäre Oozyten bezeichnet. Obwohl sich während eines Zyklus mehrere Oozyten entwickeln, erreicht nur eine Oozyte das Ovulationsstadium. Der aus der Meiose I hervorgegangene zweite zelluläre Bestandteil wird als erstes Polkörperchen bezeichnet und degeneriert nachfolgend. Im Verlauf der Meiose II bilden sich ein Ovum und das zweite Polkörperchen. Die zweite meiotische Reifeteilung wird erst nach der Befruchtung eingeleitet. Im Verlauf der Oogenese entsteht im Monatsrhythmus nur ein haploides Ovum. Dagegen findet die Spermatogenese kontinuierlich statt. Der Reifungsprozess nimmt insgesamt 70 Tage in Anspruch, täglich werden ca. 200–300 Mio. Spermien gebildet [17.1].

Die Zyklusphasen sind durch charakteristische Veränderungen im Aufbau des Ovars, der Gebärmutterschleimhaut (Endometrium) und der basalen Körpertemperatur gekennzeichnet (➤ Abb. 17.3).

Follikelphase

Follikelrekrutierung unter FSH In der späten Lutealphase degeneriert das aus der Follikelzelle entstandene Corpus luteum (Gelbkörper), und das FSH steigt an. Es werden neue Follikel rekrutiert, in deren Granulosazellen Östrogene produziert werden (Tag 1–4 des Zyklus; ➤ Abb. 17.4). Aus der Kohorte dieser heranreifenden Follikel (Tag 5–7) wird derjenige zum dominanten Follikel, der die höchste FSH-Bindung und Östradiolproduktion aufweist. In den letzten Tagen vor der Ovulation ist der dominante Follikel fast für die gesamte Östradiolproduktion verantwortlich.

Die Reifung der antralen Follikel wird durch die Zusammensetzung der Follikelflüssigkeit (Liquor folliculi) beeinflusst. Sie enthält Plasmaproteine, Enzyme, Wachstumsfaktoren, Steroid- und Hypophysenhormone sowie Proteoglykane. Nur der dominante Follikel entwickelt sich zum Graaf-Follikel (Tag 11–12). Dieser erreicht einen Durchmesser von etwa 2 cm und besteht aus dem mit Follikelflüssigkeit gefüllten Hohlraum und ist gesäumt vom mehrschichtigen Follikelepithel, in dem die Oozyte mit umgebender Corona radiata aus Follikelepithelzel-

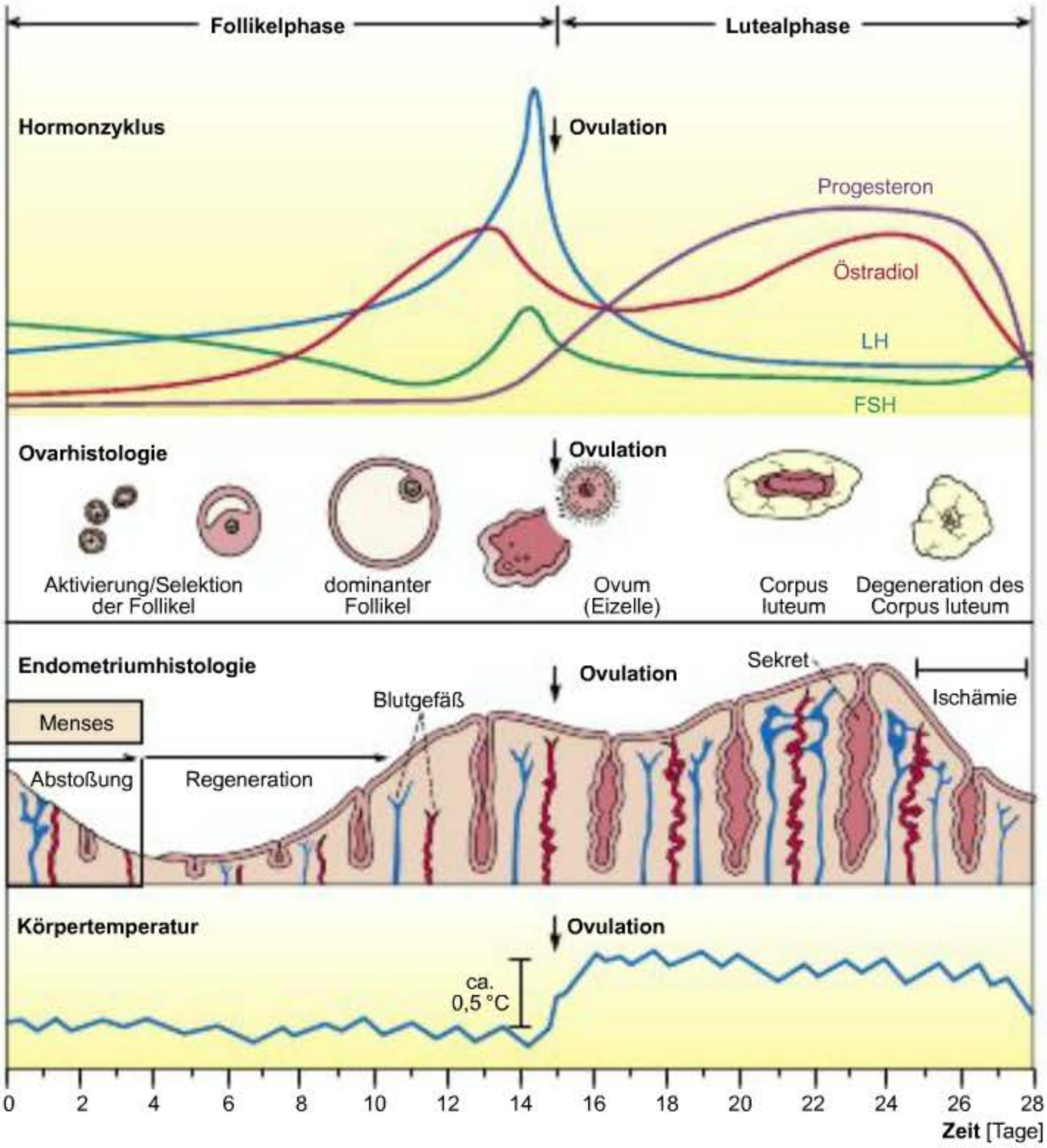


Abb. 17.3 Phasen des weiblichen Zyklus. Hormonverläufe, histologische Veränderungen des Ovars und des Endometriums sowie der Körpertemperatur. Die Ovulation kann während der Tage 13–15 stattfinden (Ovulationsphase).

len den Cumulus oophorus bildet. Die übrigen selektierten Follikel werden atretisch. Man vermutet, dass das Androgen-Östrogen-Verhältnis zugunsten der Androgene in der Follikelflüssigkeit als Auslöser der Follikeldegeneration wirkt.

Follikuläre Östradiolproduktion Während der Follikelreifung bilden die Thekazellen LH-Rezeptoren. Unter dem Einfluss von LH synthetisieren sie in zunehmendem Maße die Androgene Androstendion und Testosteron. Sie werden von den Granulosazellen unter dem Einfluss von FSH zu Östradiol umgebaut (Zwei-Zell-Theorie der follikulären Östradiolproduktion).

Testosteron und Östradiol verstärken die FSH-Wirkung im heranreifenden Follikel. Die resultierenden hohen intrafollikulären Östradiolspiegel sind für die endgültige Reifung des Follikels von entscheidender Bedeutung. Mit zunehmender Östradiolkonzentration in der Follikelflüssigkeit steigt die Fertilisierbarkeit der Eizellen, wie Ergebnisse der In-vitro-Fertilisation zeigen. Die hohe Östradiolkonzentration im Blut unterdrückt die FSH-Sekretion aus der Hypophyse, wodurch das Heranreifen weiterer Follikel verhindert wird. Der am weitesten entwickelte Follikel besitzt ausreichend endogene FSH-Aktivität, um die Östradiolproduktion aufrechtzuerhalten, und wird dadurch zum dominanten Follikel. Gleichzeitig führen hohe Östradiolspiegel zu einem LH-Anstieg unmittelbar vor der Ovulation (positives Feedback der Östrogene auf LH) und auch des FSH. Möglicherweise sind auch LH und Progesteron für die endgültige Ausreifung des dominanten Follikels von Bedeutung.

LH-Ausschüttung Die Hypophyse schüttet – in Beantwortung der GnRH-Stimulation aus dem Hypothalamus – LH in pulsatiler Weise aus. Während der Follikelphase bildet die Hypophyse relativ viele LH-Pulse (1 Puls/1–2 Stunden) mit niedriger Amplitude (maximaler Hormonspiegel), in der Lutealphase dagegen eher wenige (1 Puls/3–4 Stunden) mit hoher Amplitude.

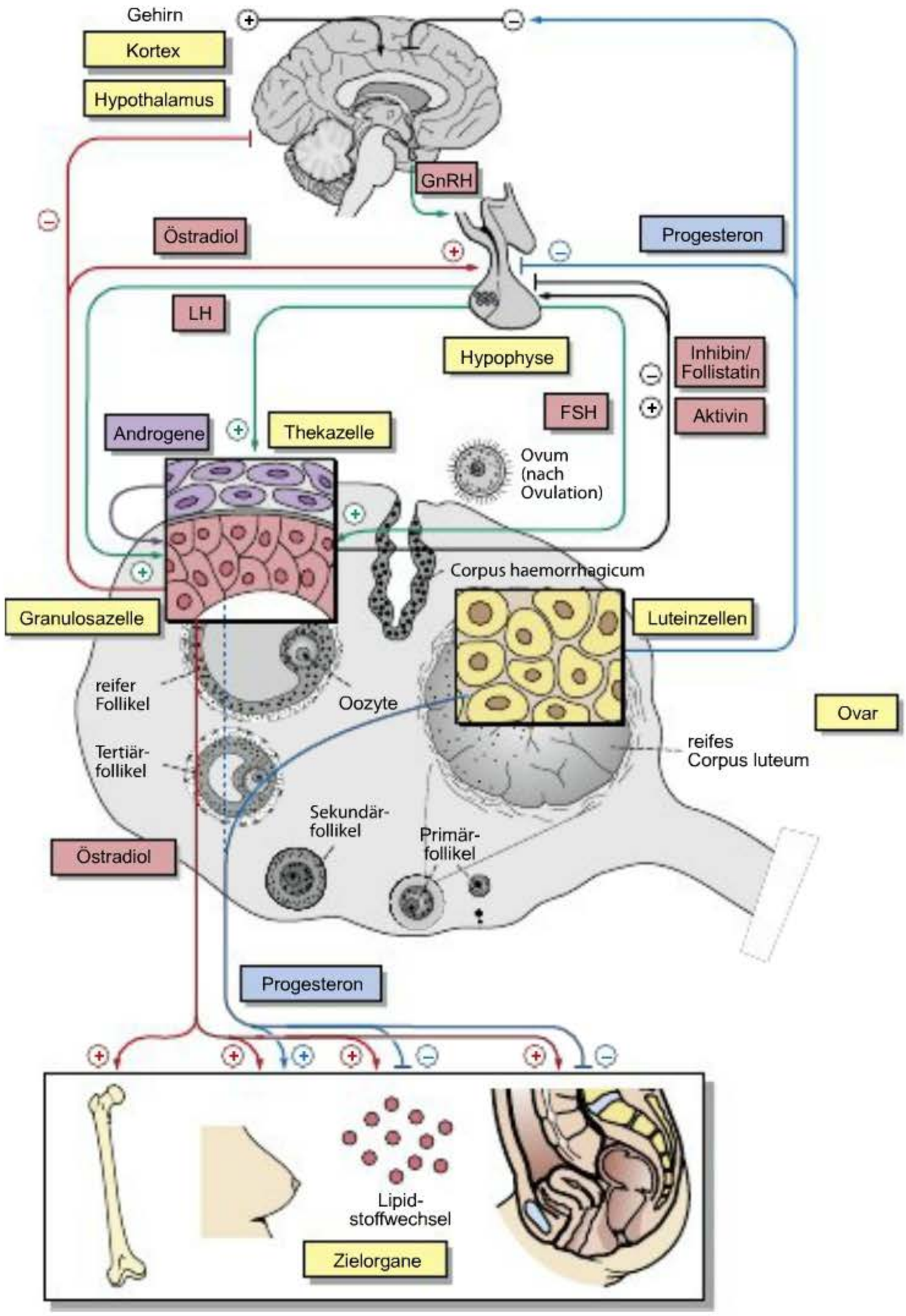


Abb. 17.4 Regulation der Ovarfunktion und Wirkung der ovariellen Hormone. Die ovariellen Funktionen werden durch die Gonadotropine, das luteinisierende Hormon (LH) und das follikelstimulierende Hormon (FSH), gesteuert, deren Freisetzung vom Gonadotropin-Releasing-Hormon (GnRH) kontrolliert wird. LH induziert sowohl in den Thekazellen als auch in den Granulosazellen die Bildung von Androgenen (Androstendion und Testosteron). Diese Androgene werden unter dem Einfluss von FSH, das innerhalb des Ovars nur an Granulosazellen bindet, in der Granulosazelle zu Östradiol umgewandelt. Nach dem Eisprung (Ovulation) transformieren sich die Granulosazellen unter dem Einfluss von LH und bilden Progesteron. Progesteron und Östradiol beeinflussen die Sekretion der hypophysären Gonadotropine in Abhängigkeit von der Zyklusphase. Unmittelbar vor dem Eisprung stimuliert Östradiol die LH-Freisetzung, während Progesteron die FSH-Ausschüttung unterstützt. Nach der Ovulation (Lutealphase) hemmen beide Steroide die Ausschüttung der gonadotropen Hormone durch Suppression der hypothalamischen GnRH-Sekretion. Inhibin und Follistatin hemmen die Sekretion von FSH, Aktivin stimuliert die Ausschüttung von FSH. Die allgemeinen Wirkungen von Östradiol und Progesteron auf Knochen, Brust, Lipidstoffwechsel und Genitalorgane sind unten dargestellt.

Ovulationsphase

Die hohen Spiegel des LH unmittelbar vor der Ovulation induzieren die Bildung des Corpus luteum und die Produktion von Progesteron in den Granulosazellen (Luteinisierung). Die Ovulation (Tag 13–15) wird durch eine Erhöhung des cAMP im Follikel und die Luteinisierung der Granulosazellen angezeigt. Die Luteinisierung der Granulosazellen bewirkt eine Steigerung der Progesteronsynthese und -sekretion. Progesteron hemmt sowohl die weitere Entwicklung der antralen Follikel als auch den apoptotischen Zelltod der Granulosazellen. Prostaglandine und proteolytische Enzyme (Kollagenase und Plasminogenaktivator) führen schließlich zur Ruptur des Follikels und zum Austritt der Eizelle aus dem Ovar **(Ovulation).** Die Ovulation wird durch Kontraktionen im Bereich der Follikelbasis unterstützt. Diese Kontraktionen werden durch Prostaglandine, Catecholamine und Angiotensin II gesteuert.

Lutealphase

Die Luteinisierung des Follikels führt zur Bildung des **Corpus luteum,** das seine maximale Aktivität (Progesteronbildung) 7–8 Tage nach dem präovulatorischen LH-Anstieg entfaltet. Progesteron, das wichtigste Produkt des Gelbkörpers, überführt das Endometrium des Uterus aus der östrogenabhängigen Proliferationsphase in die Sekretionsphase. Das Endometrium ist nun zur Einnistung (Implantation) einer Blastozyste bereit.

Findet keine Implantation der Blastozyste statt, stellt das Corpus luteum etwa am 26. Tag seine Funktion ein **(Luteolyse).** Unter dem Einfluss von Prostaglandinen kommt es zur Abstoßung des Endometriums und damit zur Menstrualblutung.

Klinik Zyklusdiagnostik

Progesteron steigt im Serum nur an, wenn eine Ovulation stattgefunden hat. Seine Messung dient deshalb der Zyklusdiagnostik. Indirekt ist das Vorhandensein von Progesteron nachweisbar durch seinen thermogenetischen Effekt: Unmittelbar nach der Ovulation steigt die basale Körpertemperatur um ca. 0,5 °C.

Regulation

Die ovariellen Funktionen werden durch übergeordnete Zentren (Hypothalamus und Hypophyse) gesteuert. Daneben wurden eine Reihe von Faktoren innerhalb des Ovars bzw. des Follikels nachgewiesen, die die Follikelreifung und Ovulation lokal (parakrin) beeinflussen. Einige Faktoren modulieren die Effekte der gonadotropen Hormone LH und FSH auf die Theka- und Granulosazellen, andere wirken direkt stimulierend oder supprimierend. Die Steroidproduktion wird lokal durch Inhibin/Aktivin (➤ Abb. 17.4) und Catecholamine beeinflusst. Inhibin wirkt parakrin und stimuliert die LH-induzierte Androgensynthese. Das Inhibin B ist ein Indikator für die Follikelreifung, während das Inhibin A in der Lutealphase maximale Spiegel erreicht. Aktivin ist vermutlich auch ein Induktor der Follikelreifung und verhindert eine vorzeitige Luteinisierung. Gewebespezifischer Plasminogenaktivator, Wachstumsfaktoren und Androgene induzieren die Follikelatresie. Wachstumsfaktoren wirken im Allgemeinen mitogen und können zusätzlich die Steroidogenese hemmen oder fördern. Das Corpus luteum ist Zielorgan für angiogene Faktoren, z. B. Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) und Angiopoietin.

Klinik Hormonelle Empfängnisverhütung

Durch den gezielten Einsatz von Östrogen und Gestagenen („Pille") kann die Empfängnisbereitschaft verhindert werden. **Östrogen-Gestagen-Präparate** wirken in mehrfacher Hinsicht: Die erhöhten Östrogen- und Gestagenspiegel hemmen die Ausschüttung von GnRH, LH und FSH – der für den Eisprung notwendige LH-Puls wird verhindert (Ovulationshemmer). Bei der **Minipille,** die nur ein Gestagen enthält, beruht die Wirkung auf den gestagenabhängigen Veränderungen des Endometriums, der Eileiterfunktion und des Zervikalsekrets. Über einen ähnlichen Mechanismus wirkt die Hormonspirale, die ebenfalls nur ein Gestagen enthält. Gestagene können auch als Monatsspritzen oder subkutane Implantate mit langjähriger Wirkung verabreicht werden. Mit Antiprogesteronen kann eine Schwangerschaft in der frühen Phase beendet werden.

17.2.2 Spermatogenese, Spermiogenese und Spermienreifung

Der Hoden besteht aus einem tubulären und einem interstitiellen Kompartiment. Das tubuläre Kompartiment enthält die Samenkanälchen (Tubuli seminiferi) und die die Kanälchen umgebenden peripheren tubulären Zellen. Das interstitielle Kompartiment umfasst die Leydig-Zellen, Makrophagen, Bindegewebszellen, Blutgefäße, Nerven und Lymphräume.

Spermatogenese

Prozess der Spermienentwicklung Die fetal angelegten Gonozyten (Keimzellen) differenzieren sich postnatal in Spermatogonien. Mit Eintritt der Pubertät wird die Spermatogenese zum ersten Mal abgeschlossen. Von da an werden bis in die Seneszenz ständig Spermien gebildet, ohne dass es zu einem physiologischen, dem Klimakterium der Frau (Menopause) vergleichbaren Sistieren der Gametogenese kommt.

Spermatogonien Die Spermatogenese findet in den Samenkanälchen statt (➤ Abb. 17.5). Das samentragende Epithel enthält die teilungsaktiven Keimzellen und die teilungsinaktiven **Sertoli-Zellen.** Die Sertoli-Zellen dienen als Stützzellen für das Keimepithel und besitzen nutritive und koordinative Funktionen. Durch kontinuierliche mitotische Teilungen von unreifen Keimzellen (Spermatogonien) wird ständig ein Ausgangspool von Zellen für die Spermatogenese bereitgestellt. Im Ho-

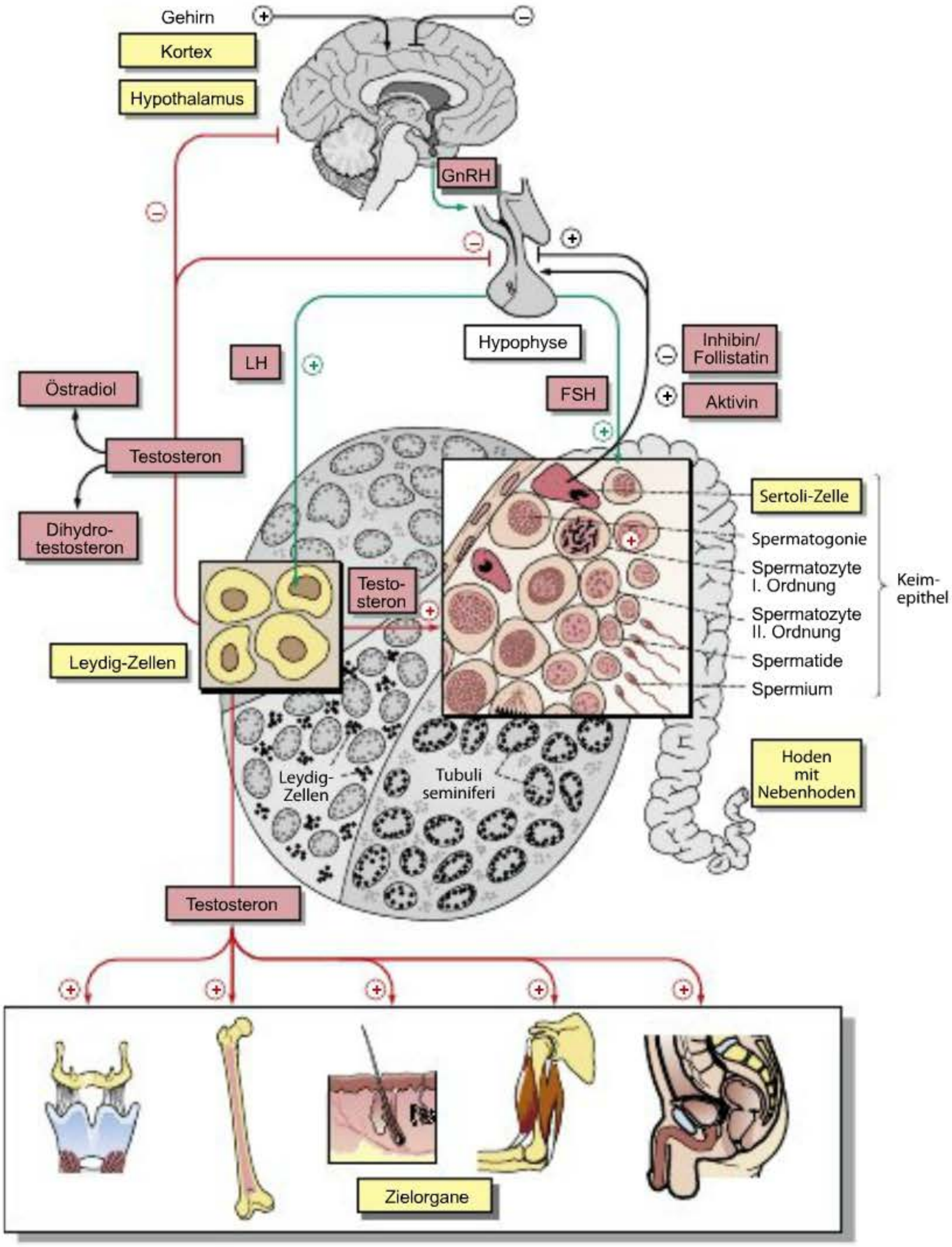


Abb. 17.5 Steuerung der Hodenfunktion und Wirkung der Androgene. Die Hodenfunktion wird durch die gonadotropen Hormone luteinisierendes Hormon (LH) und follikelstimulierendes Hormon (FSH) kontrolliert, deren Synthese und Sekretion durch das hypothalamische Gonadotropin-Releasing-Hormon (GnRH) gesteuert werden. FSH beeinflusst die Sertoli-Zellen, die den Ablauf der Keimzellreifung (Spermatogenese) koordinieren, und die Samenkanälchen (Tubuli seminiferi), in denen die Keimzellen reifen. Die Leydig-Zellen produzieren unter dem Einfluss von LH Testosteron. Das Testosteron wirkt stimulierend auf die Keimzellreifung. Zwischen den Testes und dem hypothalamisch-hypophysären System besteht eine Rückkoppelung, die über das Steroidhormon Testosteron und über die Proteohormone Inhibin, Follistatin und Aktivin vermittelt wird: Testosteron wirkt hemmend auf die hypothalamische GnRH-Freisetzung und auf die hypophysäre Gonadotropinausschüttung. Inhibin und Follistatin supprimieren selektiv die hypophysäre FSH-Freisetzung, während Aktivin stimulierend wirkt. Testosteron spielt außerdem eine wichtige Rolle im Knochenstoffwechsel, für den Haarwuchs, den Muskelaufbau und die Funktion der männlichen Genitalorgane.

den der Primaten existieren unterschiedliche Spermatogonienpopulationen: Stammspermatogonien und sich ständig erneuernde Spermatogonien. Die Stammspermatogonien teilen sich selten und fungieren als Reservekeimzellen z. B. bei Schädigung des Keimepithels. Die sich erneuernden Spermatogonien teilen sich häufig und sind damit der Ausgangspunkt der Gametogenese.

178 Text: Stammspermatogonien

MERKE

Die Samenkanälchen (Keimzellproduktion) befinden sich im tubulären, die Leydig-Zellen (Testosteronproduktion) im interstitiellen Kompartiment des Hodens. In den Samenkanälchen befinden sich die Sertoli-Zellen (Stütz-, Ernährungs- und Koordinationsfunktion).

Spermatozyten und Spermatiden Eine aktive Spermatogonie beginnt die erste meiotische Reifeteilung und wird zur **primären Spermatozyte.** Die Meiose I endet mit der Bildung von 2 **sekundären Spermatozyten.** Im Verlauf der zweiten meiotischen Reifeteilung teilen sich die sekundären Spermatozyten, wobei der Chromosomensatz halbiert wird. Die daraus hervorgehenden Keimzellen sind haploid und werden als **Spermatiden** bezeichnet.

MERKE

Aus einer primären Spermatozyte entstehen 4 Spermatiden.

Dauer der Spermatogenese und spermatogenetische Effizienz Die Zeitspanne der Bildung von Spermatozoen aus Spermatogonien schwankt von Spezies zu Spezies und beträgt beim Menschen etwa 70 Tage. Diese Dauer der Spermatogenese ist in den Keimzellen festgelegt und wird weder durch die somatischen Zellen im Hoden noch durch Fortpflanzungshormone beeinflusst. Nicht alle Spermatogonien entwickeln sich zu Spermatozoen, da während der Teilungs- und Reifungsprozesse Zellen zugrunde gehen. Entgegen früheren Ansichten ist die spermatogenetische Effizienz, d. h. der Verlust an Keimzellen, beim Menschen nicht höher als bei anderen Spezies. Die Anzahl von Spermatiden, die pro Sertoli-Zelle unterstützt werden, ist konstant und variiert zwischen verschiedenen Spezies. Diese Zahl ist beim Menschen ca. 50% niedriger als bei den bisher untersuchten Spezies. Ebenso ist die Zahl der Spermatiden, die im menschlichen Hoden aus einer Spermatogonie gebildet werden, vergleichsweise gering, da die Spermatogonien nur wenige mitotische Teilungen durchlaufen.

Spermiogenese und Spermienreifung

Differenzierung zu Spermatozoen Die Spermatiden teilen sich nicht weiter, sondern differenzieren zu **Spermatozoen** (Spermien). Dieser Vorgang wird als Spermiogenese bezeichnet. Dabei verlängern sich die Zellen, das Kernchromatin verdichtet sich, und überflüssige Zytoplasmaanteile werden abgestoßen. Das fertige **Spermium (Spermatozoon)** besteht aus dem Kopf mit dicht gepacktem Chromatin, einem Mittelstück, das im Wesentlichen Mitochondrien für die Energieversorgung des Schwanzes enthält, und dem der Fortbewegung dienenden Schwanz.

Reifung der Spermatozoen Die Spermatozoen erreichen im immotilen Zustand die Ausführungsgänge des Hodens (➤ Abb. 17.6). Durch einen Flüssigkeitsdruck, der durch Oxytocin und Endotheline induziert wird, werden die unbeweglichen Spermatozoen in den Nebenhoden (Epididymis) gespült. Dabei kommt es durch Kontraktion der peritubulären Myoidzellen zu einer peristaltischen Bewegung der Samenkanälchen. Oxytocin wird vermutlich in den Leydig-Zellen gebildet und wirkt parakrin auf die die Tubuli umgebenden Myoidzellen. Für Endotheline wird ebenfalls eine Rolle bei der Zellkontraktion angenommen.

Der Nebenhoden, dessen Ausbildung und Funktion von Testosteron abhängig sind, besteht aus einem einzigen langen, stark gewundenen Gang, in dem die Spermatozoen einen Reifungsprozess durchlaufen. Der Nebenhoden mündet in den **Ductus deferens,** an dessen Ende die Spermien bei niedriger Skrotaltemperatur gespeichert werden. Die Passagezeit durch den etwa 5 m langen Nebenhodengang beträgt 2–10 Tage.

179 Text: Temperatur der Skrotalorgane

Die Epithelzellen des Nebenhodenkopfes sezernieren eine Reihe spezifischer Substanzen in das Lumen (z. B. L-Carnitin, Glycerophosphocholin, neutrale α-Glucosidase, Protein P34H). Durch die Muskelbewegung des Nebenhodens werden die Spermatozoen mit diesen Sekretionsprodukten kräftig durch-

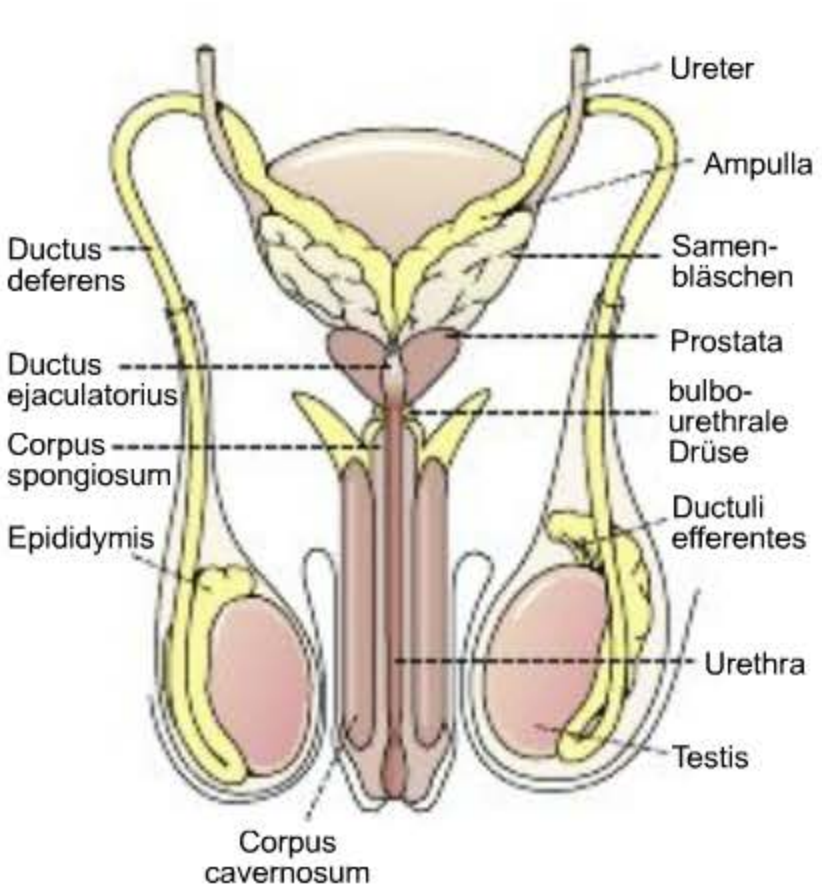


Abb. 17.6 An der Bildung, Reifung und dem Transfer der Spermatozoen beteiligte männliche Geschlechtsorgane. Die in den Testes gebildeten Spermatozoen wandern über die Ductuli efferentes in den Nebenhoden (Epididymis), wo sie während eines 2–10-tägigen Reifungsprozesses die Fähigkeit zur Fortbewegung und zur Fertilisierung erhalten. Über den Ductus deferens gelangen sie in die Ampulla. Während der Emission erreichen sie die Ductus ejaculatorii, von wo sie mit den Sekreten der Prostata und der Samenbläschen durch die Urethra ejakuliert werden.

mischt. Einige dieser Substanzen werden in die Spermienmembran eingebaut und erfüllen wichtige Funktionen im Hinblick auf die Spermienmotilität und die Fähigkeit, an eine Eizelle zu binden.

Spermatozoen, die vom Samenepithel des Hodens von Versuchstieren gewonnen wurden, sind nicht oder nur ganz schwach beweglich und können weder in vitro noch in vivo Eizellen fertilisieren. Diese Fähigkeit erlangen sie erst während der Passage durch den Nebenhoden. Spermien verbleiben im Nebenhoden, bis sie ejakuliert werden, oder werden langsam in die Samen- und Harnwege abgegeben, wenn der Nebenhoden voll ist. Nebenhodenbiopsien werden nicht durchgeführt, da sie wegen der Unterbrechung des Gangs zur Infertilität führen würden. Daher ist unser Wissen über den Reifungsprozess menschlicher Spermien lückenhaft und basiert vorwiegend auf unsystematischen klinischen Beobachtungen.

MERKE

Spermatozoen erlangen während der Passage durch den Nebenhoden die Fähigkeit, beweglich zu sein und Oozyten zu befruchten.

Klinik Fertilisierungsfähigkeit von Spermien

Spermatozoen, die aus dem Ductus deferens oder dem distalen Teil des Nebenhodens gewonnen werden, zeigen dieselbe schnelle Beweglichkeit wie ejakulierte Spermatozoen und können zur assistierten Fertilisation menschlicher Eizellen verwendet werden. Die Fertilisierungsfähigkeit von Spermien aus mehr proximalen Anteilen des Nebenhodens wird dadurch bewiesen, dass Epididymovasostomien, die wegen eines Verschlusses des Nebenhodens in dieser Region durchgeführt wurden, zu Schwangerschaften nach natürlichem Verkehr führen können. Auch Spermien, die bei Verschlüssen der ableitenden Samenwege aus dem Nebenhoden abpunktiert oder bei Störungen der Spermatogenese aus Hodengewebe extrahiert (testikuläre Spermienextraktion = TESE) und direkt in Eizellen injiziert werden, können fertilisieren und zu Schwangerschaften führen. Diese Verfahren werden bei schweren Störungen der männlichen Fertilität eingesetzt. Die Methoden der assistierten Fertilisation schließen aber nicht aus, dass die Passage durch den Nebenhoden unter normalen Bedingungen notwendige Voraussetzung für Fertilität ist.

Samenflüssigkeit Die akzessorischen Geschlechtsdrüsen (Prostata, Samenbläschen, bulbourethrale Drüsen, urethrale Drüsen) geben Substanzen ab, die erst zum Zeitpunkt der Ejakulation mit den Spermien in Berührung kommen. Die Prostata sezerniert saure Phosphatase, ein prostataspezifisches Antigen (PSA), Zitronensäure und Zink. Die Samenbläschen sezernieren Fructose, Seminogelin und Prostaglandine. Die Funktion dieser Faktoren ist nicht ganz klar, aber einige von ihnen spielen eine Rolle bei der Koagulation (Seminogelin), der Liquefizierung (PSA) des Ejakulats, im Stoffwechsel der Spermatozoen (Fructose) und penetrieren durch Zervikalschleim. Im weiblichen Genitaltrakt wird den Spermatozoen auch Glucose und Lactat zur Verfügung gestellt.

Die Tatsache, dass Spermien am Ende der Passage durch den Nebenhoden fertilisierungsfähig sind, beweist, dass die Sekretionsprodukte der anderen akzessorischen Geschlechtsdrüsen keine unbedingte Voraussetzung für die Fertilisierung sind. Sie dienen vielmehr als Medium, um die männlichen Gameten in den weiblichen Genitaltrakt zu transferieren.

Regulation

Die Bildung der männlichen Gameten wird durch FSH und Testosteron reguliert (➔ Abb. 17.5):

- **Testosteron** wird unter dem Einfluss von LH in den Leydig-Zellen produziert. Seine Biosynthese unterliegt einem negativen Feedback zwischen Hypothalamus, Hypophyse und Testes.
- Das **FSH** wirkt direkt auf die Samenkanälchen.

Die stimulatorische Wirkung dieser Hormone auf die Spermatogenese wird durch die Sertoli-Zellen vermittelt: Die Hormonsignale regen die Sertoli-Zellen an, eine Vielzahl von Faktoren zu produzieren. Diese kontrollieren und koordinieren die Spermatogenese. Zu ihnen zählen Steroidhormone, Proteine, Wachstumsfaktoren, Opioide und Prostaglandine. Zwischen den Leydig-Zellen und den Sertoli-Zellen sowie zwischen den Sertoli-Zellen und den Keimzellen wie auch innerhalb der Keimzellen existieren parakrine Regulations- und Kommunikationsmechanismen, mit deren Hilfe die Feinregulation der Gametogenese lokal bewerkstelligt wird. Die Freisetzung der Gonadotropine wird durch testikuläre Faktoren über einen Rückkoppelungsmechanismus reguliert. Während Testosteron allein die LH-Ausschüttung beeinflusst, wird die FSH-Sekretion sowohl durch Testosteron als auch durch aus den Sertoli-Zellen stammendes Inhibin, Follistatin und Aktivin reguliert. Das Inhibin B ist neben dem FSH ein Indikator für Schäden am Keimepithel. Eine Abnahme der Blutkonzentration von Inhibin B weist auf den Verlust von Keimzellen hin.

Klinik Hormonelle Empfängnisverhütung für Männer

Die Spermatogenese in den Testes kann durch hormonelle Intervention unterdrückt werden. Werden kontinuierlich erhöhte Testosteronmengen verabreicht, werden durch den negativen Rückkoppelungsmechanismus (➔ Abb. 17.5) die Synthese und Sekretion der gonadotropen Hormone gehemmt und die Keimzellreifung unterbrochen. Zusätzlich kann die Freisetzung der Gonadotropine LH und FSH durch Gestagene gehemmt werden. Diese Ansätze werden gegenwärtig klinisch getestet, sodass ein entsprechendes Präparat in einigen Jahren erhältlich sein könnte.

17.3 Kohabitation

Zur Orientierung

Sexuelle Reizung verbessert die Aufnahmefähigkeit der Vagina für den erigierten Penis. Die Erektion des Penis wird durch eine parasympathisch gesteuerte Dilatation der Arterien, die den Schwellkörper versorgen, bewirkt. Wenn sich die Arterien kontrahieren, erschlafft der Penis wieder. Das Ejakulat wird im Augenblick der Ejakulation zusammengesetzt und dient als Transfermedium der Spermien in den weiblichen Genitaltrakt.

Allgemeine Reaktionen

Während des Geschlechtsverkehrs kommt es bei beiden Geschlechtern neben den lokalen zu allgemeinen Reaktionen. Der Blutdruck steigt diastolisch um 20–50 mmHg und systolisch um 40–100 mmHg an. Die Herzfrequenz kann bis auf 180 Schläge/min und die Atemfrequenz auf 40 Atemzüge/min ansteigen. Nach dem Orgasmus kann es zu einem allgemeinen Schweißausbruch kommen.

Prozesse bei der Frau

Sexuelle Erregung Psychische und physische sexuelle Reize werden über die Lumbal- und Sakralregion des Rückenmarks vermittelt. Bei der Frau führen psychische Faktoren und taktile Reize, insbesondere der durch den N. pudendus versorgten Klitoris, zur sexuellen Erregung.

Physische Reaktionen Erste physische Reaktion auf die sexuelle Stimulierung ist die Lubrikation der Scheide, die durch Transsudation aus dem perivaginalen Gefäßplexus zustande kommt. Dann folgt die Sekretion der Glandulae vestibulares, die den Scheideneingang schlüpfrig macht. Der Uterus richtet sich auf, wodurch es zur Anhebung der Zervix und zur Vergrößerung des oberen Vaginalraums kommt. Gleichzeitig erigieren die Mamillen. Bei fortschreitender sexueller Reizung nimmt die Durchblutung der Genitalorgane zu. Um das untere Drittel der Vagina und den Bulbus vestibuli bildet sich die orgastische Manschette aus, die während des Orgasmus regelmäßige Kontraktionen aufweist. Es kommt zu einer Oxytocinsekretion aus dem Hypophysenhinterlappen, die zu Kontraktionen des Uterus führt.

Rückbildung Nach dem Orgasmus bildet sich die Vasokongestion zurück, die vergrößerten Organe schwellen ab.

Prozesse beim Mann

Beim Geschlechtsverkehr laufen beim Mann 4 aufeinanderfolgende Ereignisse ab: Erektion, Emission, Ejakulation und Detumeszenz. Sie werden durch Nerven des autonomen Nervensystems mit Ursprung in der Lumbal- und Sakralregion des Rückenmarks gesteuert.

Erektion Taktile Reize der Genitalgegend, insbesondere des Penis, und psychische Stimuli lösen im Rückenmark parasympathische Impulse aus. Sie gelangen über die Nn. erigentes zu den Aa. pudendae internae, die die Corpora cavernosa und das Corpus spongiosum mit Blut versorgen. Die Freisetzung von Acetylcholin aus den Endigungen der Nn. erigentes führt zur Vasodilatation der Arterien. Der entstehende Druck auf den venösen Abfluss erhöht den Turgor der Schwellkörper, und es kommt zur Erektion, die die Einführung des Penis in die Vagina (Intromissio) ermöglicht. Durch parasympathische Impulse wird gleichzeitig die Sekretion der bulbourethralen und der urethralen Drüsen angeregt.

Emission Taktile Reize, insbesondere der Glans penis, führen zur Reizung des Sympathikus in der oberen Lumbalgegend. Über die hypogastrischen Nerven bewirken adrenerge Neuronen eine Kontraktion der glatten Muskulatur der akzessorischen Geschlechtsdrüsen. Diese sezernieren ihren Inhalt in die Urethra.

Ejakulation Die Austreibung des Inhalts der Urethra während der Ejakulation wird vom Parasympathikus in der unteren Lumbal- und oberen Sakralregion gesteuert. Fasern der Nn. pudendi interni rufen Konstriktionen der quergestreiften Bulbokavernosusmuskeln hervor, die die Ejakulation bewirken. Gleichzeitig aszendieren Impulse über den Thalamus zum Kortex und lösen den Orgasmus aus. Die Analyse des in Fraktionen gesammelten Ejakulats („Split-Ejakulat") zeigt, dass die beteiligten Organe ihre Produkte in einer bestimmten Reihenfolge abgeben: zuerst die Prostata, dann die Ampullae der Ductus deferentes, anschließend die Nebenhoden und zuletzt die Samenbläschen. Die Osmolalität der ersten Fraktion des Ejakulats weist mit ≈300 nmol/kg die gleichen Werte wie der Zervikalschleim auf.

MERKE

Das Ejakulat wird also erst im Augenblick der Ejakulation zusammengesetzt und ist in seiner typischen Mischung nur außerhalb des männlichen Organismus zu finden.

Das Ejakulat koaguliert unmittelbar nach Verlassen der Urethra, um in den folgenden 15 Minuten wieder zu liquefizieren, wobei die Osmolalität steigt. Bei fertilen Männern beträgt das Ejakulatvolumen 2–6 ml und enthält 20–100 Mio. Spermien/ml. Das Seminalplasma enthält zahlreiche Faktoren, die eine frühzeitige Fertilisierungsfähigkeit der Spermien verhindern.

Detumeszenz Die Erektion wird durch sympathische Reizung aus der Lumbalregion beendet. Sie führt zur Noradrenalinfreisetzung und Vasokonstriktion der Arteriolen des Penis und damit zu dessen Erschlaffung.

Kapazitation Erst während der Wanderung durch den weiblichen Genitaltrakt werden die Spermien befruchtungsfähig (Kapazitation). Während der Kapazitation geben die Spermien Oberflächenproteine ab, und die Spermienmembranen verändern sich so, dass sie auf Signale von der Eizelle mit motorischer Hyperaktivität reagieren und die Akrosomreaktion auslösen können. Während der Akrosomreaktion werden Enzyme freigesetzt, die eine Auflösung der Eihüllen zum Eindringen eines Spermiums erlauben.

17.4 Fertilisation und Implantation

Fertilisation

Aszension Nach der Liquefizierung der Seminalflüssigkeit im oberen Teil der Vagina wandern die Spermatozoen weiter in den weiblichen Genitaltrakt. Ein großes Hindernis bildet die Cervix uteri bzw. der Zervikalschleim, der aus den Krypten der Zervix sezerniert wird. Die Zusammensetzung des Schleims variiert zyklusabhängig. Nur um den Zeitpunkt der Ovulation ist der sonst sehr zähe Schleim für Spermien durchlässig. Unter dem Einfluss des hohen Östrogenspiegels wird er flüssiger und spinnbar (d. h., er kann zu Fäden gezogen werden; wichtiges diagnostisches Kriterium) und erlaubt den Spermien eine Bewegung uteruswärts. Im Cavum uteri setzen die Spermien ihre tubenwärts gerichtete Bewegung fort. Dabei werden sie von Kontraktionen des Myometriums unterstützt, die u. a. durch die Prostaglandine des Ejakulats ausgelöst zu sein scheinen.

Die Spermien aszendieren in die **Tuben** ipsilateral zum ovulierenden Ovar, um im Isthmus auf den Epithelzellen des Eileiters einige Zeit zu verharren, ehe sie in der Ampulle der Tube, dem Ort der Befruchtung, auf die Eizelle treffen. Eine Reihe von Substanzen beeinflusst die endgültige Wanderung der inzwischen kapazitierten Spermien zur Eizelle: Sekretionsprodukte der Tube, Substanzen aus der Flüssigkeit des soeben rupturierten Follikels und Faktoren aus den Zellen der Corona radiata, die das frisch ovulierte Ei umgeben. Dabei spielen chemotaktische, chemokinetische, olfaktorische und thermotaktische Vorgänge eine Rolle.

Akrosomreaktion Nur bewegliche, befruchtungsfähige Spermien können die zellfreie Zona pellucida und die Hüllen des Eis durchdringen und es fertilisieren. Durch den Kontakt mit der Zona pellucida wird das Spermium zur Akrosomreaktion stimuliert. Dabei binden spezifische Kohlenhydrate der Zona pellucida an Zonarezeptoren des Spermiums. Die Rezeptoren befinden sich in der Plasmamembran, die dem Akrosom aufliegt. Der Beginn der Akrosomreaktion selbst ist die Fusion dieser Plasmamembran mit der darunterliegenden äußeren Akrosommembran. Hierbei werden sowohl lösliche Enzyme der akrosomalen Matrix als auch Faktoren, die an die innere Akrosommembran gebunden sind, exponiert (➤ Abb. 17.7). Letztere sorgen für eine ständige Bindung an die Zona pellucida und deren Zersetzung, während das Spermium sie durchdringt. Durch die Membranereignisse am Akrosom wird auch die postakrosomale Region der Zelle verändert, und es werden integrinähnliche Zelladhäsionskomponenten freigelegt. Diese Moleküle enthalten die Aminosäuresequenz R-G-D (Arg-Gly-Asp), die von integrinähnlichen Rezeptoren der Oozytenmem-

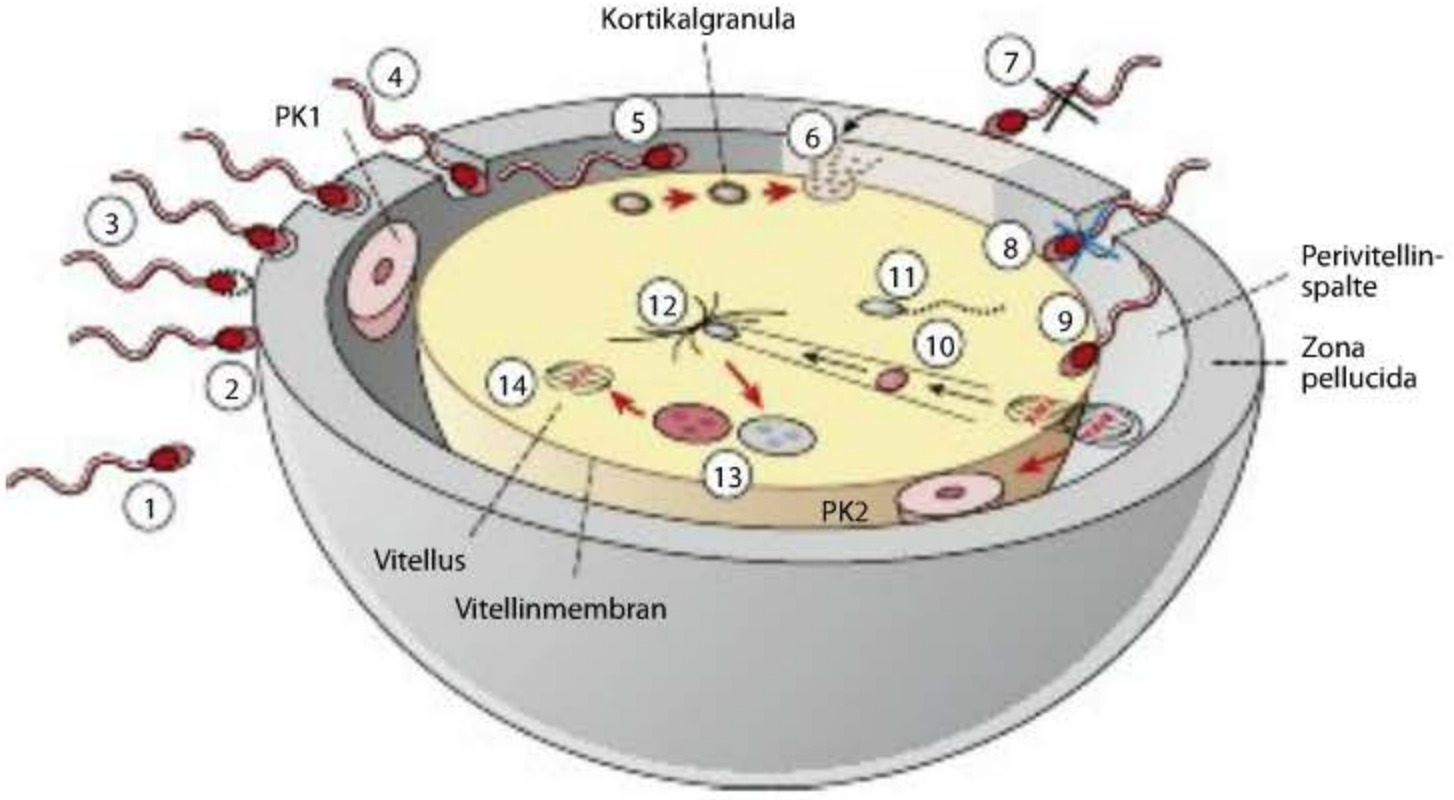


Abb. 17.7 Fertilisierung. Nachdem das intakte kapazitierte Spermium durch den Cumulus oophorus gedrungen ist (1), bekommt es Kontakt mit der Zona pellucida (2), was die Akrosomreaktion auf der Zonaoberfläche auslöst (3). Das akrosomreagierte Spermium bohrt sich durch die Zonasubstanz (4) und durch die Perivitellinspalte (PVS). Die Fusion des akrosomreagierten Spermiums mit dem Vitellus (5) löst membranvermittelte, calciumabhängige elektrische Spikes aus, die neben eizellaktivierenden Faktoren die Migration der Kortikalgranula zur Oberfläche der Eizelle bewirken. An der Oberfläche der Eizelle setzen die Kortikalgranula nun ihren Inhalt in die PVS (6) frei, von wo er zur Zona pellucida diffundiert. Diese wird dadurch so verändert, dass nachfolgende Spermien nicht an die Zona binden können („Zonablockade gegen Polyspermie"; 7). Die Vesikelmembran wird jetzt die Eizellmembran und blockiert die Fusion von akrosomreagierten Spermien, die sich eventuell im PVS befinden („vitelline Blockade gegen Polyspermie"; 8). Penetration des fertilisierenden Spermiums (9), das die Eizelle aktiviert. Dadurch Überwindung der „metaphase promoting factors", sodass die zweite meiotische Teilung stattfindet (zweites Polkörperchen [PK2] und weiblicher Pronukleus; 10). Währenddessen dekondensiert das Chromatin des Spermiums im Zytoplasma (11). Sein Protamin wird durch Histon ersetzt, und der männliche Pronukleus wird gebildet. Das Zentrosom des Spermiums organisiert die Mikrotubuli (12), die die beiden Pronuklei einander annähern (13). Mit der Ausrichtung der elterlichen Chromosomen in einer gemeinsamen Metaphaseplatte ist die Syngamie abgeschlossen (14).

bran (Oolemma) erkannt wird, sobald das Spermium in den perivitellinen Raum gelangt. Auf die Bindung folgt die eigentliche Fusion der Plasmamembranen von Ei- und Samenzelle.

Kortikalreaktion Durch die Fusion wird die Oozytenmembran depolarisiert und verschmilzt mit den Membranen der Kortikalgranula. Nach dem Transfer eines löslichen Sperm Oocyte Activating Factors (SOAF) vom Spermium in die Eizelle erfolgt eine Serie von pulsatilen, Ca^{2+}-abhängigen elektrischen Impulsen, die die Eizelle aktivieren. Bei dem SOAF handelt es sich um die Phospholipase C-zeta (PLCS). Die Inhalte der Granula – u. a. Glykosidasen – gelangen in den perivitellinen Raum und diffundieren durch die Zona pellucida. Dort spalten sie die Kohlenhydrate ab, die an die Spermienrezeptoren binden. Dies verhindert sehr effektiv, dass weitere Spermien die schon befruchtete Eizelle penetrieren, und stellt eine Blockade der Zona pellucida gegen Polyspermie dar.

Bildung der Zygote Sobald sich das Spermium innerhalb der Oozyte befindet, beendet die Eizelle die Meiose II (➔ Abb. 17.8). Die Disulfidbrücken des Spermienchromatins werden reduziert und der männliche **Pronukleus** (Vorkern) gebildet. Daraufhin folgt die Verschmelzung von männlichem und weiblichem Pronukleus und somit des Chromatins. Dieser Vorgang wird **Syngamie** genannt und führt zur Bildung der diploiden **Zygote.**

Nidation und Implantation

Morula und Blastozyste Das befruchtete Ei entwickelt sich nach mehreren Zellteilungen zur Morula. Sie ist noch von der Zona pellucida umgeben und gelangt am 3.–4. Tag nach der Ovulation vom Eileiter in den Uterus. Durch weitere Proliferation bildet sich die Blastozyste. Die Zona pellucida verschwindet, die innere Zellmasse differenziert sich (Embryoblast), und es entsteht ein Hohlraum im Inneren (Blastozystenhöhle).

Implantation Nachdem sich die Blastozyste etwa für 3 Tage frei im Uteruskavum bewegt hat, erfolgt etwa 6–7 Tage nach der Ovulation die Implantation (Einnistung, Nidation; ➔ Abb. 17.8) in die für die Einnistung vorbereitete Uterusschleimhaut (Sekretionsstadium). An diesem Prozess sind die außen gelegenen Trophoblasten aktiv beteiligt, die eine Zottenhaut (Chorion) entwickeln. Durch enzymatische Auflösung von mütterlichen Zellen dringt der Keim tief in die Schleimhaut ein. Nach wenigen Tagen ist das Schleimhautepithel über dem eingenisteten Keim wieder geschlossen.

Klinik Postkoitalpille

Durch die Postkoitalpille („Pille danach"), meist ein Östrogenpräparat, wird die Vorbereitung des Endometriums für eine Nidation verhindert. Außerdem wird eine Störung der Blastozystenentwicklung vermutet.

17.5 Embryonal-fetale Entwicklung und Geburt

Zur Orientierung

Bereits bei der Einnistung des Keims in die Gebärmutterschleimhaut lassen sich die Anlagen für den Embryo und für die Embryonalhüllen deutlich voneinander unterscheiden. Der Embryo besteht zunächst aus 2, dann aus 3 Keimblättern. Aus ihnen entwickeln sich in rascher Folge bis zum Ende des 2. Monats alle Organsysteme des Körpers. In der Embryonalzeit entstehen auch die Embryonalhüllen Amnion und Chorion. Das Amnion umschließt die mit Fruchtwasser gefüllte Höhle, in der der Embryo schwimmt. Das Chorion bildet gemeinsam mit der mütterlichen Schleimhaut die Plazenta, um den sich entwickelnden Keim zu versorgen.

Ab dem 3. Monat bis zur Geburt wird der Keim als Fetus bezeichnet. Die vorhandenen Organanlagen wachsen und differenzieren sich zu funktionsfähigen Organen.

Der normale Geburtsvorgang verläuft in mehreren Phasen. Die plötzliche Umweltveränderung führt beim Neugeborenen zu einer Reihe von Funktionsanpassungen der Organe. Bei Frühgeburten ergeben sich wegen der noch nicht ausgereiften Organe häufig Anpassungsschwierigkeiten.

17.5.1 Embryonalzeit

Entwicklung des Embryos

Differenzierung des Embryoblasten

Ektoderm und Entoderm In der 2. Woche der Keimentwicklung entstehen im Embryoblasten 2 Zelllagen: das äußere (Ektoderm) und das innere Keimblatt (Entoderm). Vom Ektoderm hebt sich das Amnion ab. Amnion und Ektoderm begrenzen die Amnionhöhle. Auf der Entodermseite liegt mit dem Dottersack eine weitere Höhle. So befindet sich die scheibenartige Embryonalanlage aus den 2 Keimblättern zwischen Amnionhöhle und Dottersack.

Mesoderm und Neuralrohr In der 3. und 4. Woche wächst und streckt sich zunächst die Keimscheibe zum Keimschild (➔ Abb. 17.9).

Am Anfang dieser Entwicklungsphase bildet sich auf dem Ektoderm der Primitivstreifen. Er ist äußeres Zeichen für eine Vermehrung von Zellen. Diese wandern in der Folge von der Oberfläche in die Tiefe und bilden zwischen Ektoderm und Entoderm das mittlere Keimblatt (Mesoderm). Dabei entsteht ein primitives Achsenorgan (Chorda dorsalis) und beginnt die Entwicklung des Nervensystems aus dem Ektoderm (Neurulation), indem sich die Neuralrinne bildet (➔ Abb. 17.9). Diese wird zum Neuralrohr und als Anlage von Rückenmark und Ge-

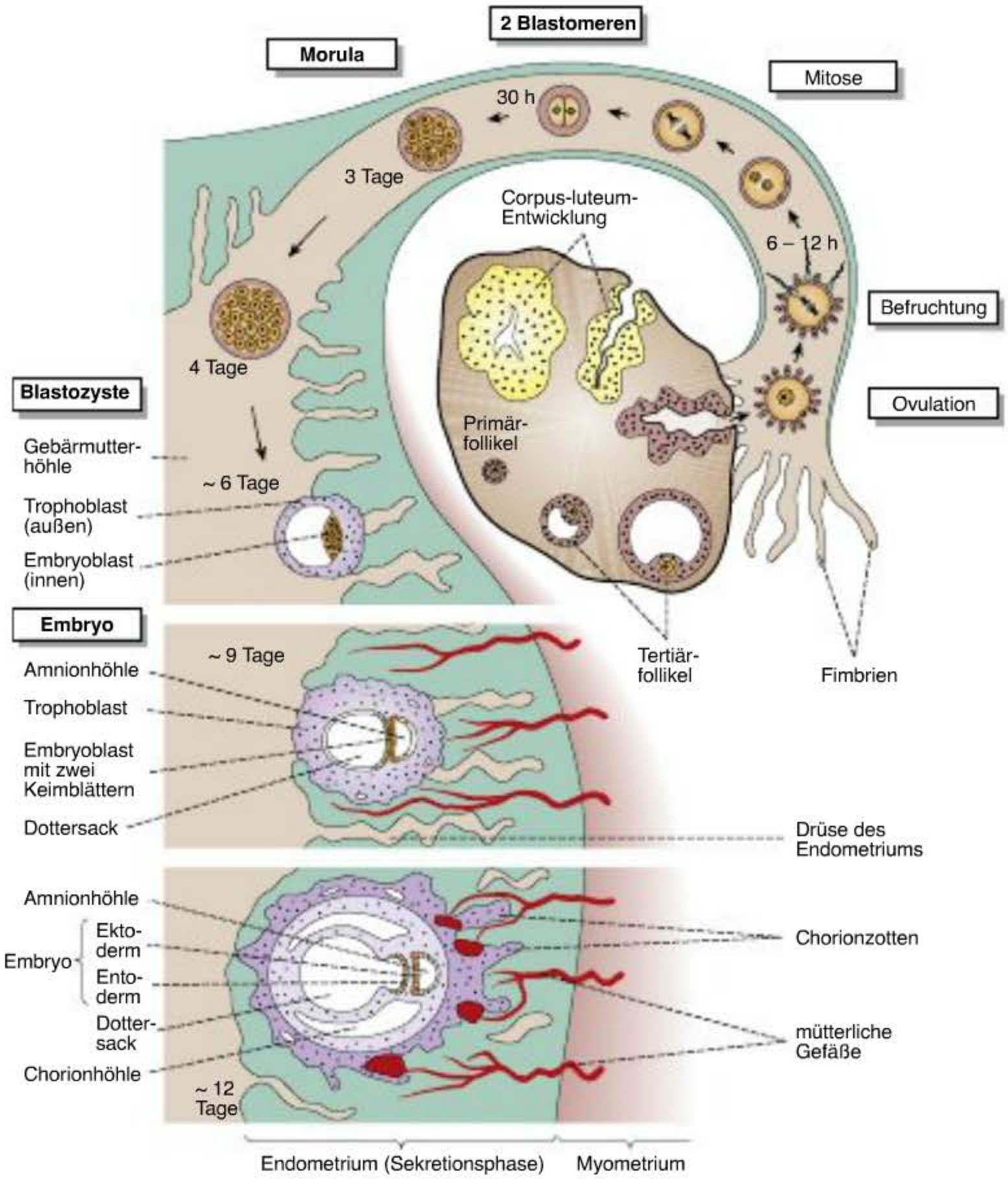


Abb. 17.8 Entwicklung der Eizelle von der Ovulation bis zum frühen Embryonalstadium.

hirn unter das Ektoderm verlagert. Aus dem Ektoderm bilden sich auch die Oberhaut (Epidermis) und mit dem Nervensystem die Sinnesorgane.

Differenzierung der Organsysteme und der Gestalt

Organanlagen Aus den 3 Keimblättern gehen nun in rascher Folge alle weiteren Organanlagen hervor (➤ Tab. 17.1). Aus dem Entoderm wird das Epithel des Atmungs- und des Verdauungstrakts mit den Anhangsdrüsen wie Leber und Bauchspeicheldrüse. Aus dem Mesoderm differenzieren sich das gesamte Binde- und Stützgewebe einschließlich Knorpel und Knochen, die Blutzellen und Blutgefäße, aber auch die verschiedenen Arten von Muskulatur.

Gestaltänderung In der 4. Woche kommt es auch zur einer erheblichen Gestaltänderung des Embryos. Durch Abfaltung vom Dottersack wird aus dem Embryonalschild die Grundform des menschlichen Körpers mit einem in diesem Stadium überproportional großen Kopf und den Arm- und Beinknospen (➤ Abb. 17.9). Am Ende der 4. Woche ist der Kreislauf funktionsfähig, und das Herz beginnt zu schlagen. Der Embryo hat nun eine Größe von knapp 0,5 cm.

In der 5.–8. Woche krümmt sich der Embryo mit seinem Nacken-Kopf-Bereich nach vorn. Durch die Entwicklung des

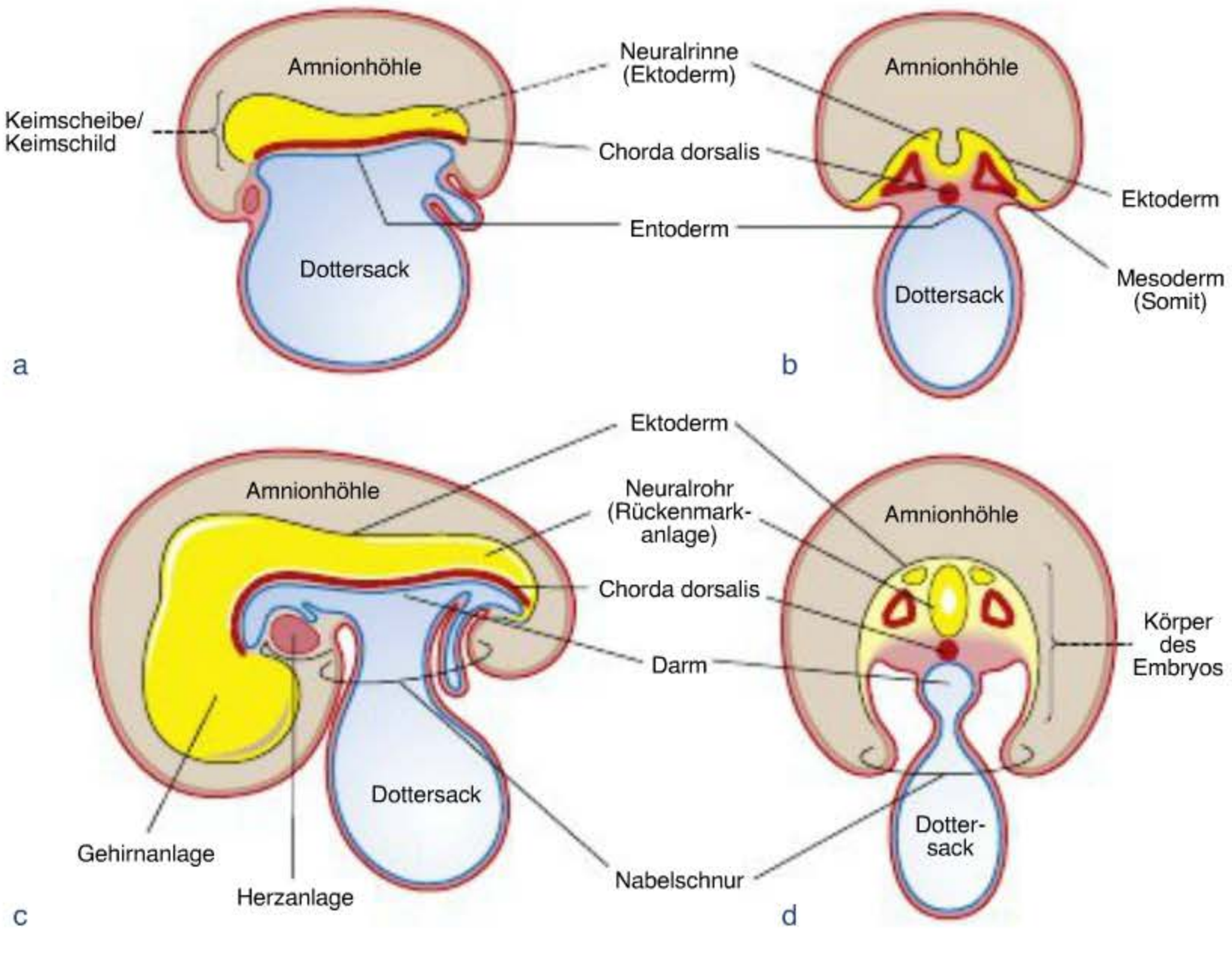


Abb. 17.9 Stadien der Embryonalentwicklung.
a, b Längsschnitt (a) und Querschnitt (b) der scheibenförmigen Keimanlage am Ende der 3. Woche. Die 3 Keimblätter Ektoderm (gelb), Mesoderm (rot) und Entoderm (blau) sind von Dottersack und Amnionhöhle umgeben.
c, d Längsschnitt (c) und Querschnitt (d) durch die Keimanlage nach Abfaltung vom Dottersack am Ende der 4. Woche. Die Bildung des Neuralrohrs ist abgeschlossen, der Darm entwickelt sich, die Nabelschnur entsteht.

Tab. 17.1 Derivate der drei Keimblätter.

Ektoderm	Neuroektoderm (Neuralrohr)	• zentrales Nervensystem (inkl. Retina, Epiphyse, Hypophysenhinterlappen) • Neurone und Glia des peripheren Nervensystems (inkl. sympathische und parasympathische Ganglien, Spinalganglien, intramurales Nervensystem) • Nebennierenmark • Melanozyten der Haut • Herzseptum im Ausflusstrakt • Kopfmesenchym (u. a. Hirnhäute, Dermis und Knochen im Kopfbereich; Odontoblasten)
	ektodermale Plakoden	• Riechepithel • Innenohr • Linse • Anteile sensorischer Hirnnervenganglien
	Oberflächenektoderm	• Epidermis mit Haaren, Nägeln und Drüsen (inkl. Milchdrüsen) • Hypophysenvorderlappen • Epithel von Mund-, Nasen- und Nasennebenhöhlen • Glandula parotis; Enameloblasten
Mesoderm	prächordales Mesoderm	• Schädelbasisknochen (teilweise) • ventromediale Gruppe der äußeren Augenmuskeln
	Chorda dorsalis (Notochorda)	Nucleus pulposus der Zwischenwirbelscheiben
	paraxiales Mesoderm	Schädelbasisknochen (teilweise); Wirbelsäule; Rippen; Skelettmuskulatur; Dermis des Rückens; Rückenmarkshäute
	intermediäres Mesoderm	• Nieren • Keimdrüsen und inneres Genitale (teilweise)

Tab. 17.1 Derivate der drei Keimblätter. *(Forts.)*

	Seitenplattenmesoderm	• Bindegewebe und Knochen von Extremitäten (mit Schulter- und Beckengürtel) und Brustbein • Dermis der ventrolateralen Körperwand • Bindegewebe und glatte Muskulatur der Eingeweide • seröse Häute (Perikard, Epikard, Pleura, Peritoneum) • Herz, Blutgefäße, Blutzellen • Milz, Lymphknoten, Lymphgefäße • Nebennierenrinde • Keimdrüsen und inneres Genitale (teilweise)
Entoderm	Vorderdarm	• epitheliale Anteile von Pharynx, Gl. thyroidea, Gll. parathyroideae, Cavum tympani, Tuba auditiva, Tonsillen, Thymus; Gl. sublingualis, Gl. submandibularis • Epithel und Drüsen von Trachea und Bronchialbaum, Alveolarzellen der Lunge • Epithel und Drüsen von Ösophagus, Magen und kranialer Hälfte des Duodenums • Epithelien von Leber, Gallenblase, Pankreas
	Mitteldarm	Epithelien und Drüsen der kaudalen Hälfte des Duodenums, von Jejunum, Ileum, Zäkum, Colon ascendens und der rechten zwei Drittel des Colon transversum
	Hinterdarm	Epithel und Drüsen des linken Drittels des Colon transversum, von Colon descendens, Colon sigmoideum und Rektum
	Sinus urogenitalis	Epithel von Urethra, Harnblase, Prostata, Vagina (teilweise)

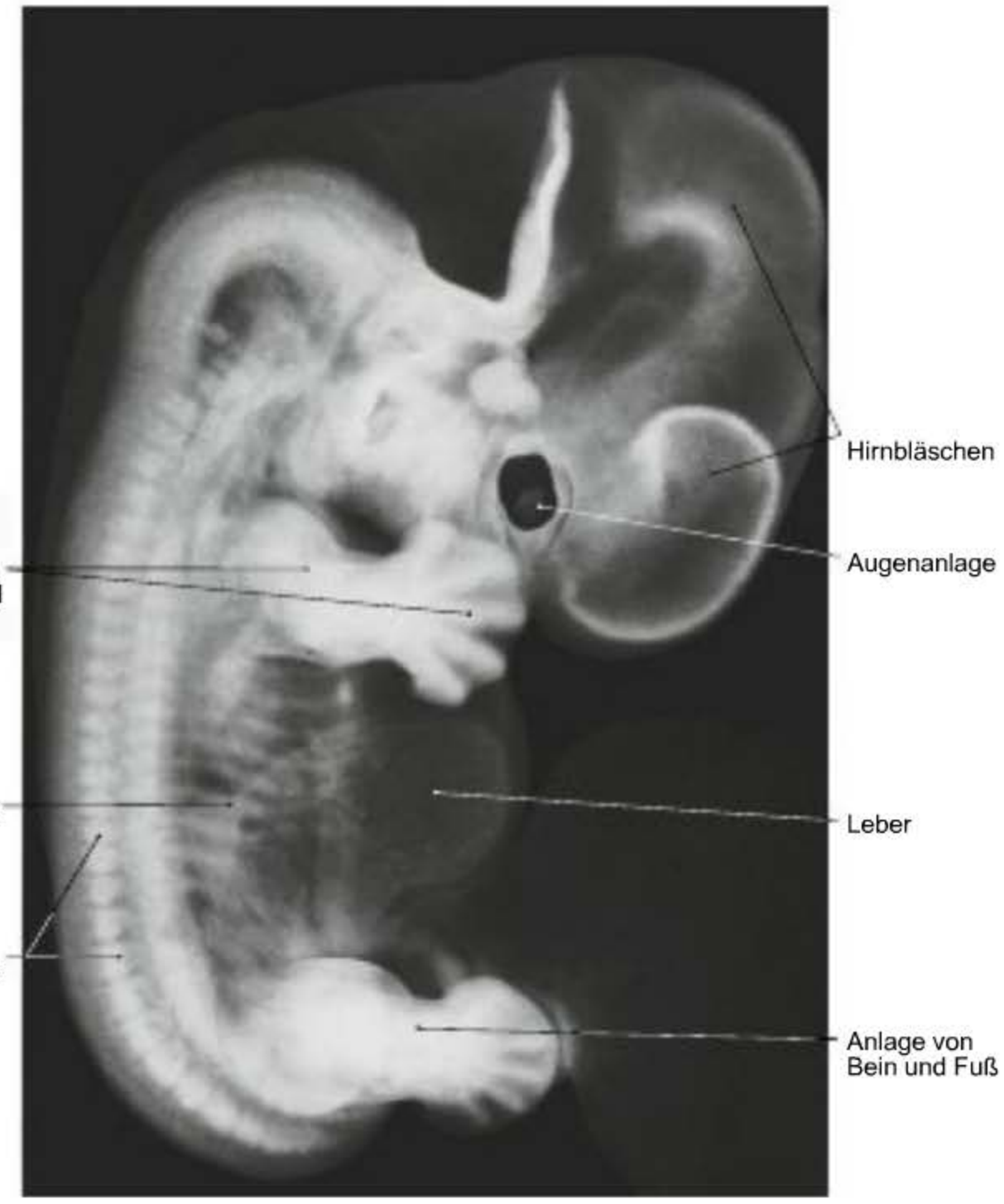


Abb. 17.10 Seitenansicht von Skelett und inneren Organen eines etwa 7 Wochen alten Embryos. Das Gehirn (mit Augen) entwickelt sich schnell und ist bereits überproportional groß, Wirbelsäule, Rippen und Extremitäten sind knorpelig angelegt, und auch die Leberanlage ist zu erkennen [17.1].

Großhirns ist der Vorderkopf besonders groß (➤ Abb. 17.10). Die Gliedmaßen wachsen aus dem Rumpf aus, wobei zuletzt Finger und Zehen entstehen. Die Gesichtsbildung schreitet fort: Aus Gesichtswülsten bilden sich Nase und Oberlippe sowie innen der Gaumen, der Nasen- und Mundhöhle voneinander trennt. Auge und Ohr entwickeln sich. Die Geschlechtsorgane sind noch nicht klar zu unterscheiden. Haut und Muskulatur werden durch Nerven mit dem ZNS verbunden. Die Körpergröße beträgt nun 3 cm (➤ Abb. 17.11).

MERKE

Am Ende des 2. Monats sind alle wichtigen inneren und äußeren Organe angelegt.

Klinik Embryo- und Fetopathien

Vorgeburtliche Schädigungen des Keimes in der Embryonalperiode werden als Embryopathie, Schädigungen oder Fehlbildungen in der Fetalperiode als Fetopathie bezeichnet.

Noxen Die Schädigungsreize (Noxen) können unterschiedlicher Natur sein. Besonders bekannt und gefürchtet sind Virusinfektionen (Röteln-Virus und andere). Aber auch chemische Stoffe und eine Vielzahl von Arzneimitteln und Röntgenstrahlen sind keimschädigend. Dieser Umstand wurde besonders durch die ausgeprägte teratogene Wirkung von Thalidomid (Contergan) deutlich. Die Liste bekannter Substanzen mit fruchtschädigender Wirkung umfasst Substanzklassen und Einzellwirkstoffe, z. B. Thalidomid, Interferon, Zytostatika, (ionisierende) Strahlung, Hyperthermie, Steroidhormone (z. B. Androgene, Gestagene, Cortison, Diethylstilbestrol), Vitamin A (Isotretinoin/Roaccutan®), Spasmolytika (z. B. Antiepileptikum Valproinsäure), Alkohol, halogenierte Kohlenwasserstoffe und Quecksilber.

Regelmäßiger, auch schon mäßiger Alkoholgenuss – die kritische Grenze liegt bei 30–40 g Alkohol pro Tag – kann zu schweren Entwicklungsstörungen mit einer verminderten Intelligenz führen (Alkoholembryopathie). Alkohol ist deshalb in der Schwangerschaft zu meiden! Nikotin bedingt eine Gefäßverengung, die zu einer Plazentainsuffizienz führen kann. Kinder von Raucherinnen wiegen im Schnitt 300 g weniger als Kinder von Nichtraucherinnen. Beim plötzlichen Kindstod ist das Rauchen der Mutter in der Schwangerschaft einer der wichtigen Risikofaktoren.

Erkrankungen der Mutter Auch Erkrankungen der Mutter (z. B. Diabetes mellitus) wirken sich schädlich aus. Frauen mit Diabetes haben ein höheres Risiko für Präeklampsie (Blutdruckerhöhung) und der Fetus kann übermäßig wachsen (Makrosomie).

Zeitpunkt der Schädigung Für das Ausmaß der Embryopathie ist nicht nur ausschlaggebend, wie konzentriert der Schädigungsreiz ist und ob er ungehindert die Plazentarschranke passiert, sondern vor allem, zu welchem Zeitpunkt er einwirkt (➤ Abb. 17.11). Grundsätzlich gilt: Je weniger weit die Entwicklung fortgeschritten ist, desto größer sind die Schädigungsfolgen. Eine Noxe in den ersten 2 Wochen bewirkt häufig das Absterben des Keims (Abort), in der weiteren Embryonalzeit beobachtet man dann häufiger schwere Fehlentwicklungen (Anomalien) an einzelnen oder mehreren Organen. So kann eine Röteln-Virusinfektion in der 6. Schwangerschaftswoche zu Linsentrübung, eine Infektion in der 9. Woche zu Taubheit führen. Herzfehlbildungen treten eventuell bei Erkrankung in der 5.–10. Woche auf.

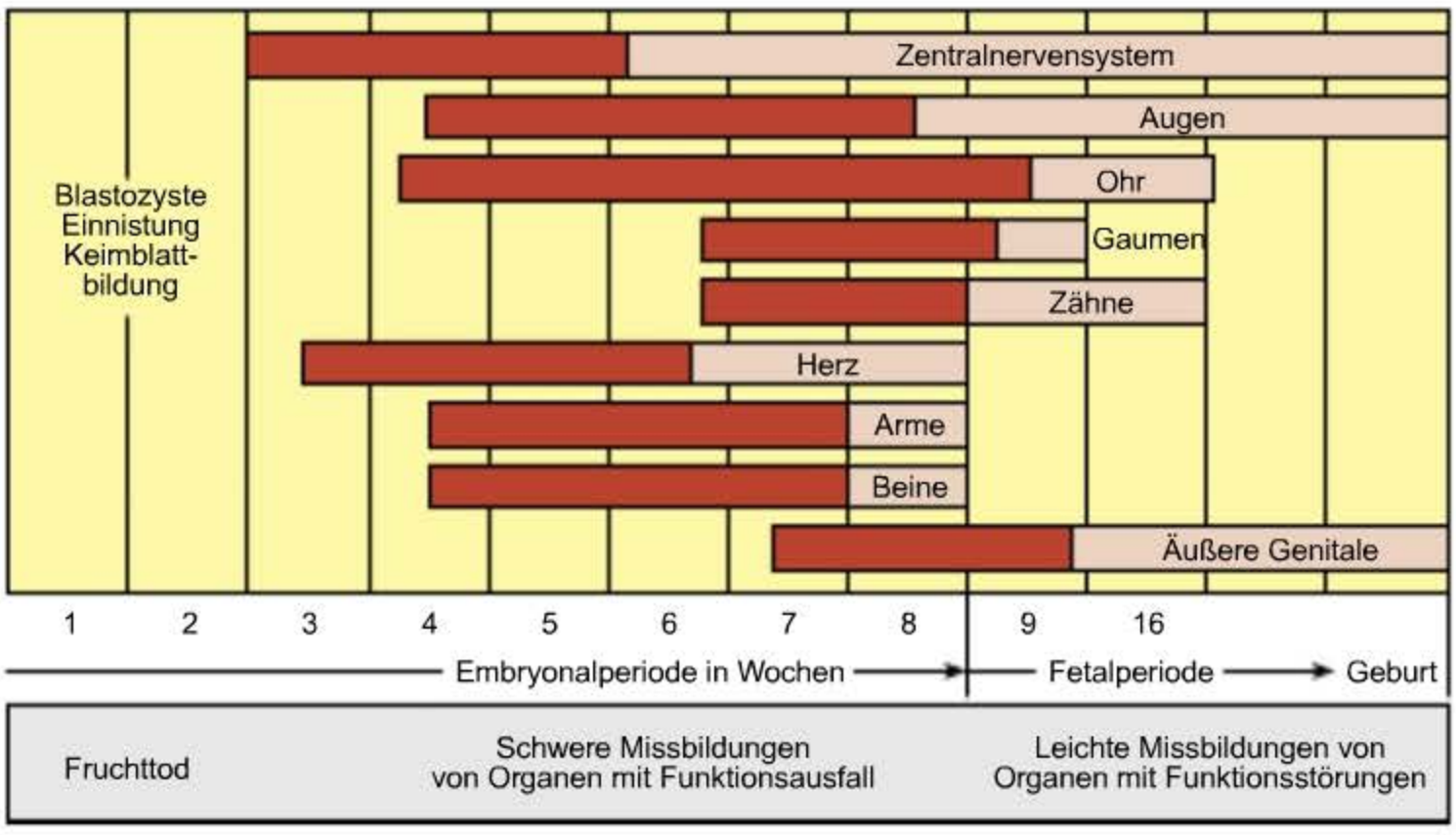


Abb. 17.11 Zeitlicher Ablauf der Organentwicklung und Differenzierung in der Embryonal- und Fetalperiode. Das Ausmaß von Entwicklungsstörungen durch innere (z. B. Chromosomenschäden) und äußere (z. B. Virusinfektionen) Einflüsse nimmt in der Regel mit dem Grad der Reifung ab. Rot = Periode der Organentstehung, Rosa = Periode der Organreifung [17.1].

In der Fetalzeit nimmt dann der Schweregrad der Erkrankungen erheblich ab.

Fruchtwasser

Funktion Nach seiner Abfaltung vom Dottersack wird der Embryo ganz von der Amnionhöhle und dem **Amnion** umgeben (➤ Abb. 17.9 und ➤ Abb. 17.12). Die dünne Wand des Amnions sezerniert Amnionflüssigkeit. In diesem Fruchtwasser schwimmt der Embryo. Das Fruchtwasser schützt ihn vor möglichen Verletzungen, garantiert eine konstante Temperatur und verhindert Verwachsungen zwischen Embryo und Amnion.

Menge und Regulation Fruchtwasser entsteht von der 8. Woche an. Seine Menge nimmt konstant zu, bis in der 22. Woche ein Volumen von 650–800 ml erreicht wird, das bis zur 39. Woche etwa gleich bleibt und danach abnimmt (➤ Abb. 17.12). Bei der Regulation der Fruchtwassermenge ist das **fetale Schlucken** des Fruchtwassers von Bedeutung. Von der 12. Woche an schluckt der Fetus zunehmend mehr Fruchtwasser – bis zum Ende der Schwangerschaft täglich 200–450 ml. Gleichzeitig scheidet der Fetus einen stark hypotonen Urin in die Amnionhöhle aus. Die Menge beträgt in der 18. Woche etwa 15 ml, am Ende der Schwangerschaft etwa 600–800 ml. Ein beträchtlicher Teil wird durch Schlucken wieder beseitigt.

Klinik Hydramnion und Oligohydramnion

Die Rolle des Fetus bei der Regulation der Fruchtwassermenge wird dadurch verdeutlicht, dass bei Abnormitäten des Gastrointestinaltrakts (z. B. Ösophagusatresie) ein Hydramnion (Volumen über 2000 ml) und bei fetalen Nierenfehlbildungen und Harnwegsobstruktionen ein Oligohydramnion (zu wenig Fruchtwasser) entstehen.

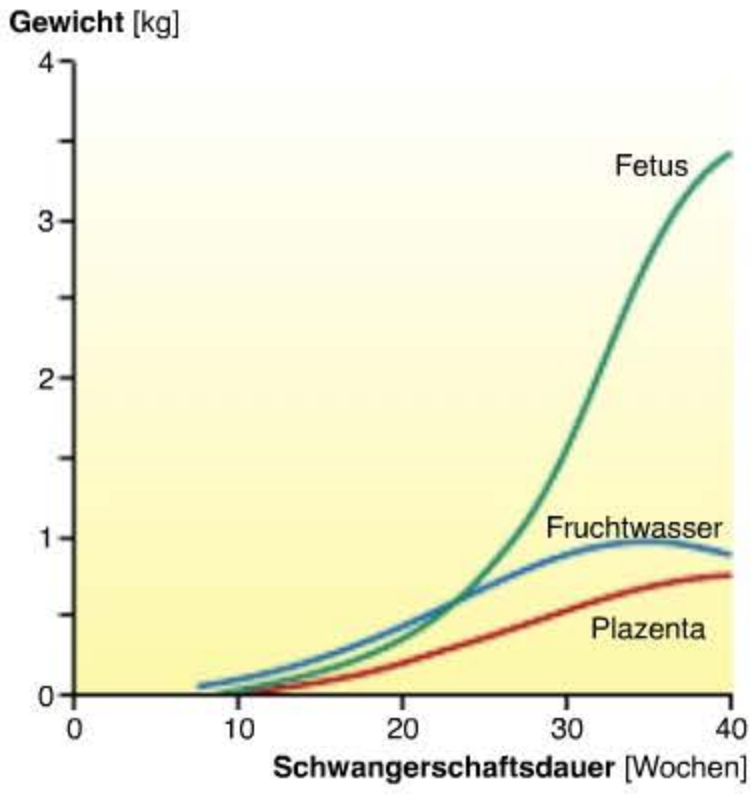


Abb. 17.12 Fruchtwassermenge im Vergleich zum Gewicht von Fetus und Plazenta im Verlauf der Schwangerschaft.

MERKE

Das Fruchtwasser enthält lebende Zellen und Substanzen (z. B. Steroide, Bilirubin, α-Fetoprotein, Lecithin und Sphingomyelin), deren Untersuchung im Rahmen der pränatalen Diagnostik von Bedeutung ist.

Plazenta und fetoplazentare Einheit

Entstehung und Funktion der Plazenta

Entstehung der Plazenta Außen ist das Amnion von einer weiteren Embryonalhülle, dem **Chorion** (Zottenhaut), umgeben, das sich aus der Trophoblastschale entwickelt hat. Die Zotten des Chorions werden nach der Einnistung in das Endometrium immer zahlreicher und kleiner. Sie eröffnen Drüsen und Blutgefäße der mütterlichen Schleimhaut und gewährleisten so die Ernährung des Embryos. Aus den Zotten des Chorions und der mütterlichen Schleimhaut **(Decidua)** baut sich dann die **Plazenta** (Mutterkuchen) auf (➤ Abb. 17.13). Von der mütterlichen Seite steigen bindegewebige Septen auf und unterteilen als unvollständige Scheidewände die Plazenta in zahlreiche Kammern (Lappen, Kotyledonen). Die Zotten des Chorions gehören zum kindlichen Teil der Plazenta. Ihre Gesamtoberfläche beträgt bei der reifen Plazenta 15 m^2. Sie hat am Ende der Schwangerschaft einen Durchmesser von knapp 20 cm und wiegt etwa 500 g.

Stoffaustausch Die Zotten enthalten kleine Verzweigungen der kindlichen Gefäße (➤ Abb. 17.13). Sie tauchen in 3- bis 4-mal pro Minute erneuertes mütterliches Blut ein, das aus Arterien der mütterlichen Schleimhaut stammt. Aus dem blutgefüllten Zwischenzottenraum **(intervillöser Raum)** mit einem Fassungsvermögen von etwa 150 ml entnehmen die Chorionzotten die erforderlichen Nährstoffe.

MERKE

Eine direkte Verbindung zwischen kindlichem Kreislauf und mütterlichem Blut gibt es nicht. Der Stoffaustausch vollzieht sich durch eine dünne Membran mit Schrankenfunktion (**Plazentarschranke;** ➤ Abb. 17.13b).

Aus dem mütterlichen Blut werden zahlreiche Nährstoffe, Sauerstoff, Ionen, Wasser und Hormone aufgenommen. Kohlendioxid sowie andere Stoffwechselprodukte und Hormone werden an das mütterliche Blut abgegeben – teilweise durch **aktiven Transport.** Auf diese Weise erhält der Fetus auch mütterliche Antikörper (γ-Globuline), z. B. gegen Diphtherie, Pocken und Masern, nicht jedoch gegen Windpocken und Keuchhusten. Der **Antikörperschutz** hält einige Monate über die Geburt hinaus an, bis das Immunsystem des Kindes selbst über die erforderlichen Abwehrmechanismen verfügt. Blutzellen können die Plazentarschranke normalerweise nicht überwinden.

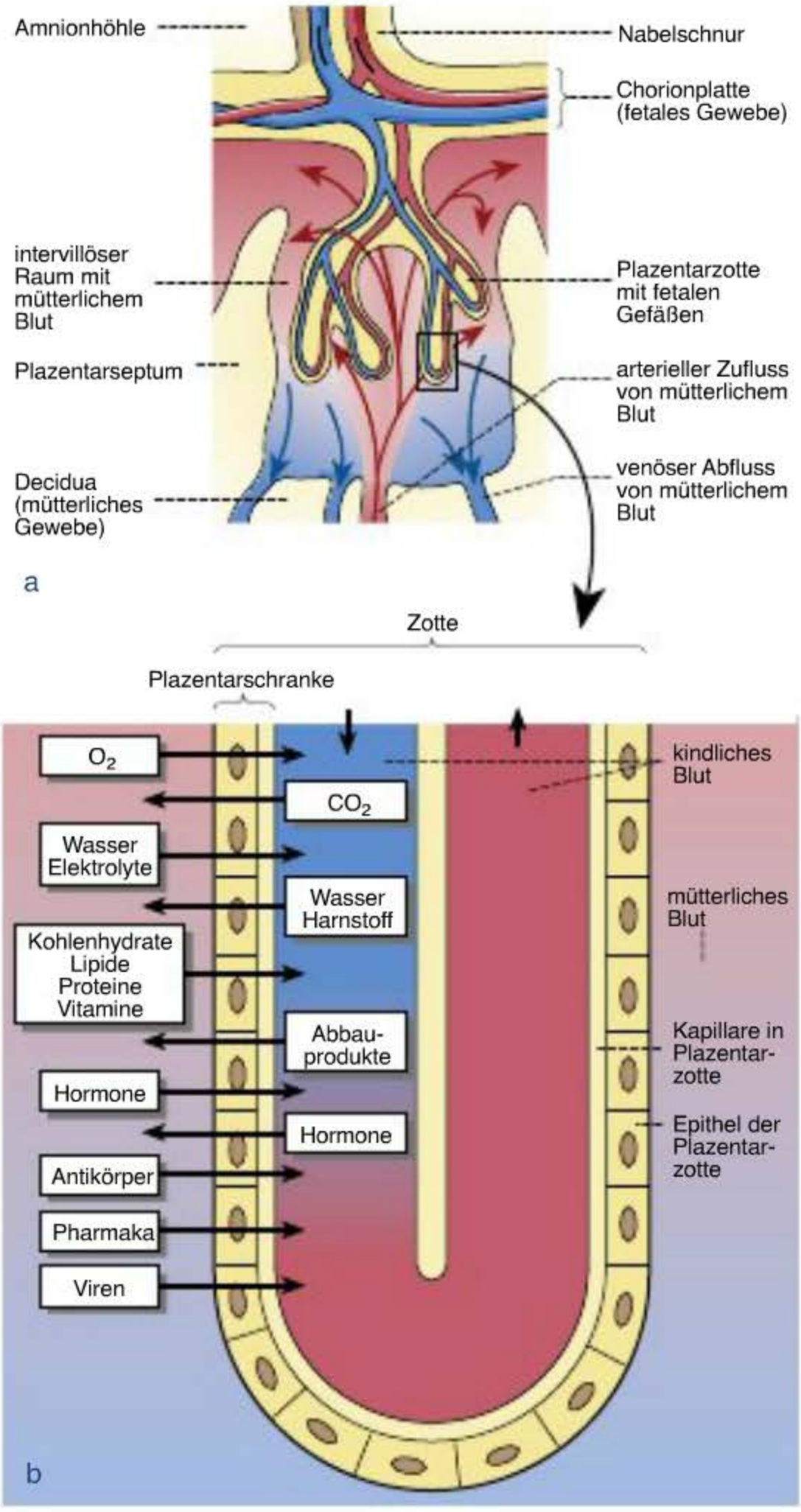


Abb. 17.13 Bau und Funktion der Plazenta.
a Mütterlicher und kindlicher Kreislauf in der Plazenta (Schema).
b Austauschvorgänge zwischen mütterlichem und kindlichem Blut.

MERKE

Da Fetus und Mutter genetisch verschieden sind, ist der Fetus für die Mutter fremdes Gewebe – ähnlich einem Transplantat. Dennoch wird er toleriert **(Immuntoleranz),** und es kommt zu keiner Abstoßungsreaktion. Dabei spielen mehrere Faktoren eine Rolle: die gesteigerte Immuntoleranz der Mutter, die immunsuppressive Wirkung plazentarer Hormone und die Blockierung fetaler Antigene durch Synzytiotrophoblastzellen oder Fibrinoid.

Hormonproduktion

Synzytiotrophoblasten der Plazentarzotten sezernieren mehrere Peptid- und Steroidhormone. Das menschliche **Choriongonadotropin** (HCG) enthält α- und β-Untereinheiten, wobei die α-Untereinheit mit der von LH, FSH und TSH identisch ist. Das HCG kann bereits 6 Tage nach der Befruchtung im mütterlichen Blut und Harn festgestellt werden und dient der Schwangerschaftsdiagnostik (➤ Abb. 17.14). Das Hormon hat seine

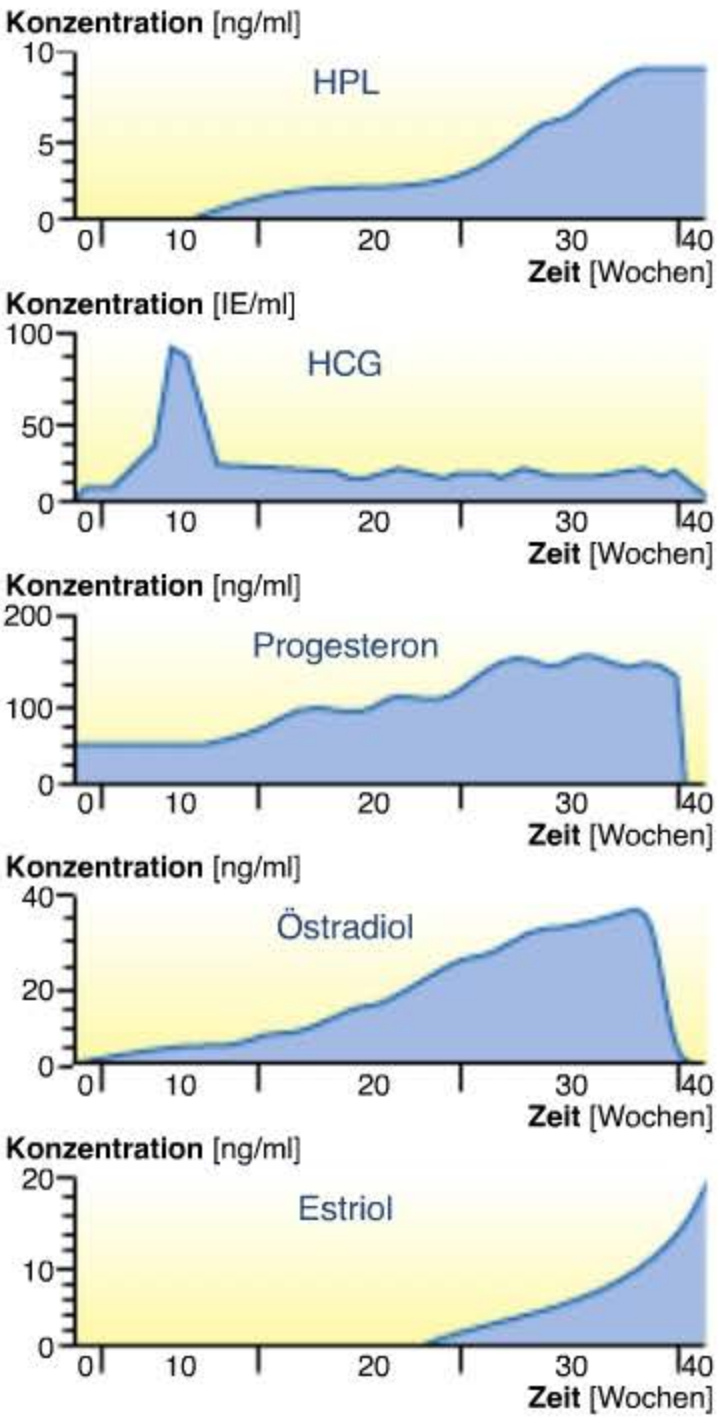


Abb. 17.14 Hormonkonzentrationen im Plasma der Mutter im Verlauf der Schwangerschaft.

Funktion bei der Induktion und Unterstützung des Corpus luteum. Der Gelbkörper bildet so lange Progesteron, bis die Progesteronsekretion durch die Plazenta am 23. Tag der Schwangerschaft einsetzt. Weiterhin wird **humanes Plazentalaktogen** (HPL), das in seiner Struktur dem Wachstumshormon und dem Prolactin sehr ähnlich ist, ausgeschüttet. Daneben werden **Relaxin,** ein β-Endorphin-ähnlicher Stoff, und **Prorenin** (ein Gonadotropin-freisetzendes Hormon) produziert. Prorenin stimuliert die Ausschüttung von HCG und Inhibin, das wiederum die Sekretion von HCG blockiert.

Die Plazenta produziert große Mengen der Steroidhormone **Progesteron** und **Östrogen,** die in das maternale und fetale Kompartiment abgegeben werden (➤ Abb. 17.15). Im Gegensatz zu den Gonaden und den Nebennieren ist die Plazenta jedoch nicht in der Lage, Steroidhormone de novo aus Acetat oder Cholesterin zu synthetisieren. Die plazentare Steroidbiosynthese hängt von Vorstufen ab, die von der Mutter und dem Fetus gebildet werden. Daher wird im Hinblick auf die Steroidbiosynthese von einer **fetoplazentaren Einheit** gesprochen.

Das von der Plazenta gebildete Progesteron wird fast ausschließlich aus mütterlichem Cholesterin synthetisiert (➤ Abb. 17.15). Die physiologische Bedeutung des hohen Progesteronspiegels besteht u. a. darin, die glatte Muskulatur des Uterus ruhigzustellen und dessen Kontraktionsbereitschaft zu vermindern. Zusammen mit den Östrogenen induziert Progesteron außerdem das Wachstum der mütterlichen Brust.

Auch die Vorstufen der Östrogene müssen der Plazenta von Mutter und Fetus zur Verfügung gestellt werden. Mütterliche und fetale Nebennierenrinden liefern Dehydroepiandrosteronsulfat (DHEA-S), aus dem durch die plazentare Sulfatase DHA freigesetzt wird und über weitere Schritte **Östradiol** entsteht (➤ Abb. 17.15). Während in der Corpus-luteum-Phase nur 0,15 mg Östradiol täglich produziert werden, sind es am Ende der Schwangerschaft etwa 15 mg!

Ein Teil des fetalen DHEA-S wird in der fetalen Leber hydroxyliert (in Position 16 des Steroidmoleküls), das dann nach Abspaltung des Sulfats in der Plazenta zu **Estriol** umgewandelt wird. Die Synthese von Estriol am Ende der Schwangerschaft beträgt etwa 50 mg/d. Eine kleine Menge dieses exklusiv fetalen Hormons tritt in das mütterliche Blut über und kann als empfindlichster Parameter für die Intaktheit der fetoplazentaren Einheit dienen.

Nabelschnur und fetaler Kreislauf

Entstehung der Nabelschnur Mit der Ausdehnung der Amnionhöhle werden Haftstiel, Rest des Dottersacks und primäre Harnblase (Allantois) aneinandergelagert. So entsteht die von Amnion umgebene Nabelschnur, die die Ernährung des Embryos sicherstellt. Sie wird 1,5 cm dick, bis zu 1 m lang und enthält mit den Nabelschnurgefäßen wichtige Anteile des embryonalen Blutkreislaufs (➤ Abb. 17.16).

Fetaler Kreislauf Die Nabelvene **(V. umbilicalis)** führt sauerstoffreiches Blut aus den Zotten der Plazenta zum kindlichen Körper. Dort gelangt es in die Leber bzw. die untere Hohlvene und weiter zum rechten Vorhof des Herzens.

MERKE

Im Gegensatz zum Erwachsenen fließt das kindliche Blut aus dem rechten Vorhof nicht in die rechte Kammer, sondern durch eine Öffnung im Vorhofseptum **(Foramen ovale)** in den linken Vorhof und von dort in die linke Kammer und die Aorta.

Das fetale Blut umgeht damit den Lungenkreislauf. Nur ein kleiner Teil gelangt über die rechte Kammer in die noch funktionslosen Lungen. Ein weiterer Kurzschluss zur Umgehung des Lungenkreislaufs besteht zwischen Lungenarterie und Aorta **(Ductus Botalli).**

Die Nabelarterien **(Aa. umbilicales),** die das sauerstoffarme Blut des Embryos wieder der Plazenta zur Sauerstoffsättigung zuleiten, zweigen von den Beckenarterien (Aa. iliacae internae) ab und steigen an der vorderen Bauchwand zum Abgang der Nabelschnur auf.

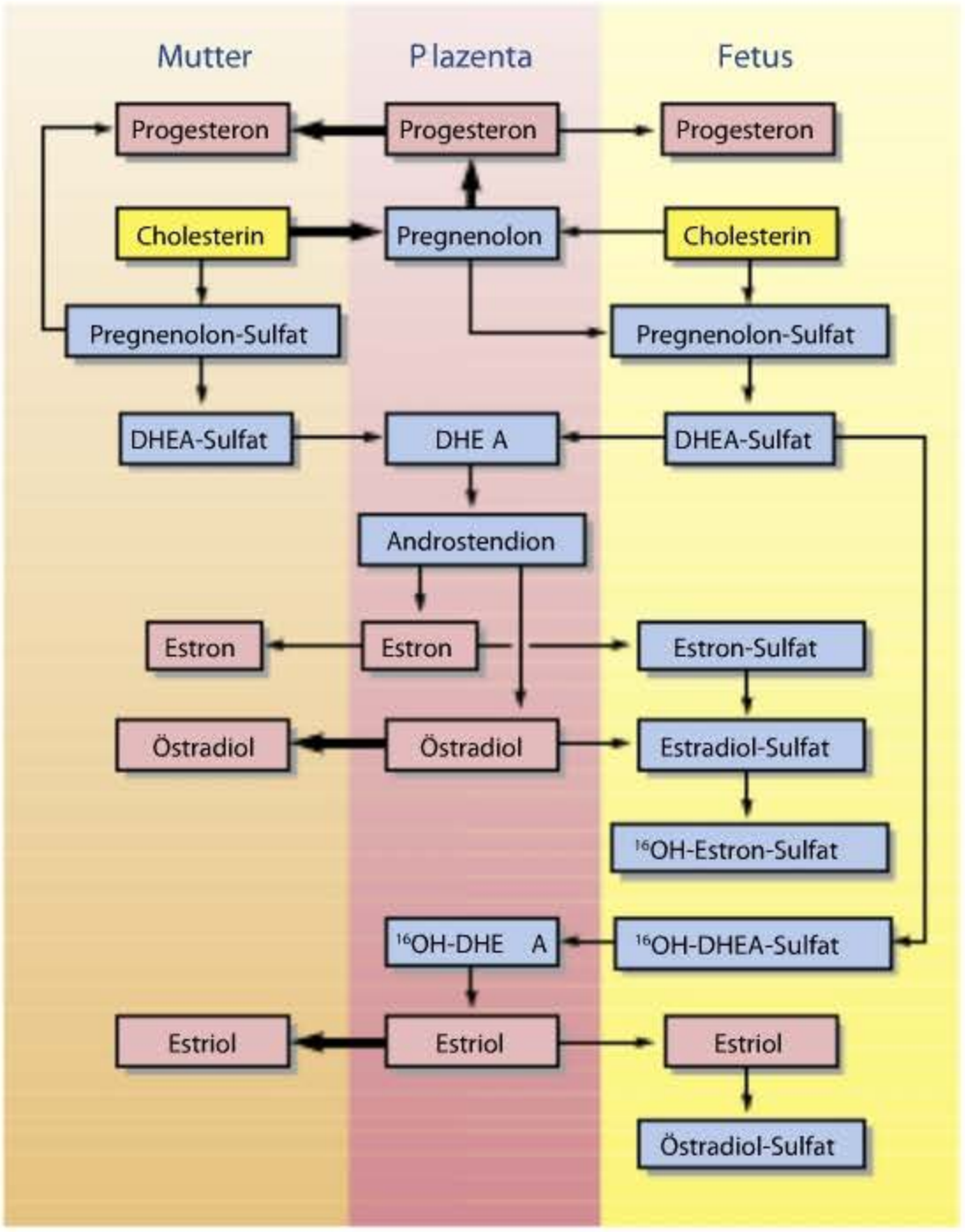


Abb. 17.15 Steroidbiosynthese in der fetoplazentaren Einheit.
DHEA = Dehydroepiandrosteron.

17.5.2 Entwicklung des Fetus

MERKE

Die Schwangerschaft wird aus praktischen Gründen in Mondmonate (Lunarmonate) eingeteilt. Ein Lunarmonat besteht aus 28 Tagen (4 Wochen). Die Schwangerschaft dauert 10 Lunarmonate (gerechnet ab der letzten Regelblutung). Bei der Berechnung des Ovulationsalters (Befruchtungsalter) sind etwa 14 Tage abzuziehen (280–14 Tage = 266 Tage).

Fetales Wachstum Mit dem 3. Monat bis zum Ende der Schwangerschaft heißt der Keim Fetus. Für sein weiteres durchschnittliches Längenwachstum gilt die **Haas-Regel:** Die Körperlänge in Zentimetern in den ersten 5 Mondmonaten entspricht dem Quadrat der Monate (z. B. zu Ende des 3. Monats: 3 × 3 = 9 cm). Ab dem 6. Monat errechnet sich die Körperlänge aus der Multiplikation der Monatszahl mit 5 (z. B. 7 [Monatszahl] × 5 = 35 cm).

Im 3. Monat sind alle Organe angelegt. Sie wachsen und reifen zunehmend zu funktionsfähigen Organen aus. Der Fetus nimmt außerdem Reize aus seiner Umwelt wahr und reagiert auf sie. Erste Bewegungen in der 9. Woche weisen auf die Reifung des Rückenmarks hin. In der 12. Woche werden die äußeren Geschlechtsorgane erkennbar.

Im 4. Monat hat das Gesicht eine individuelle Prägung. Ab dem 4./5. Monat sind Saug- und Greifmotorik vorhanden, das Kind kann Finger und Zehen bewegen und am Daumen lutschen. Die Mutter kann die Kindsbewegungen in dieser Zeit bereits spüren. Die Amnionflüssigkeit, in der der Fetus schwimmt, erleichtert die Bewegungen und schützt ihn vor äußeren Einwirkungen. Sinnesleistungen wie Hören, Schmecken und Schmerzempfindung sind im 5. Monat nachweisbar.

Reifezeichen Reifezeichen bei der Geburt sind zunächst eine Scheitel-Fersen-Länge von 49–51 cm (mindestens 48 cm) und ein Gewicht von 3200 g (weiblich) bzw. 3400 g (männlich). Die Nägel sollen die Fingerkuppen überragen, und die typische fetale Behaarung (Lanugohaare) soll bis auf Schultern und Oberarme verschwunden sein. Lanugohaare sind außerordentlich fein und pigmentarm. Sie werden auch als Flaumhaare (Primärhaare) bezeichnet und mit dem 1. Lebensjahr durch kräftigere Woll- oder Vellushaare (Sekundärhaare) ersetzt.

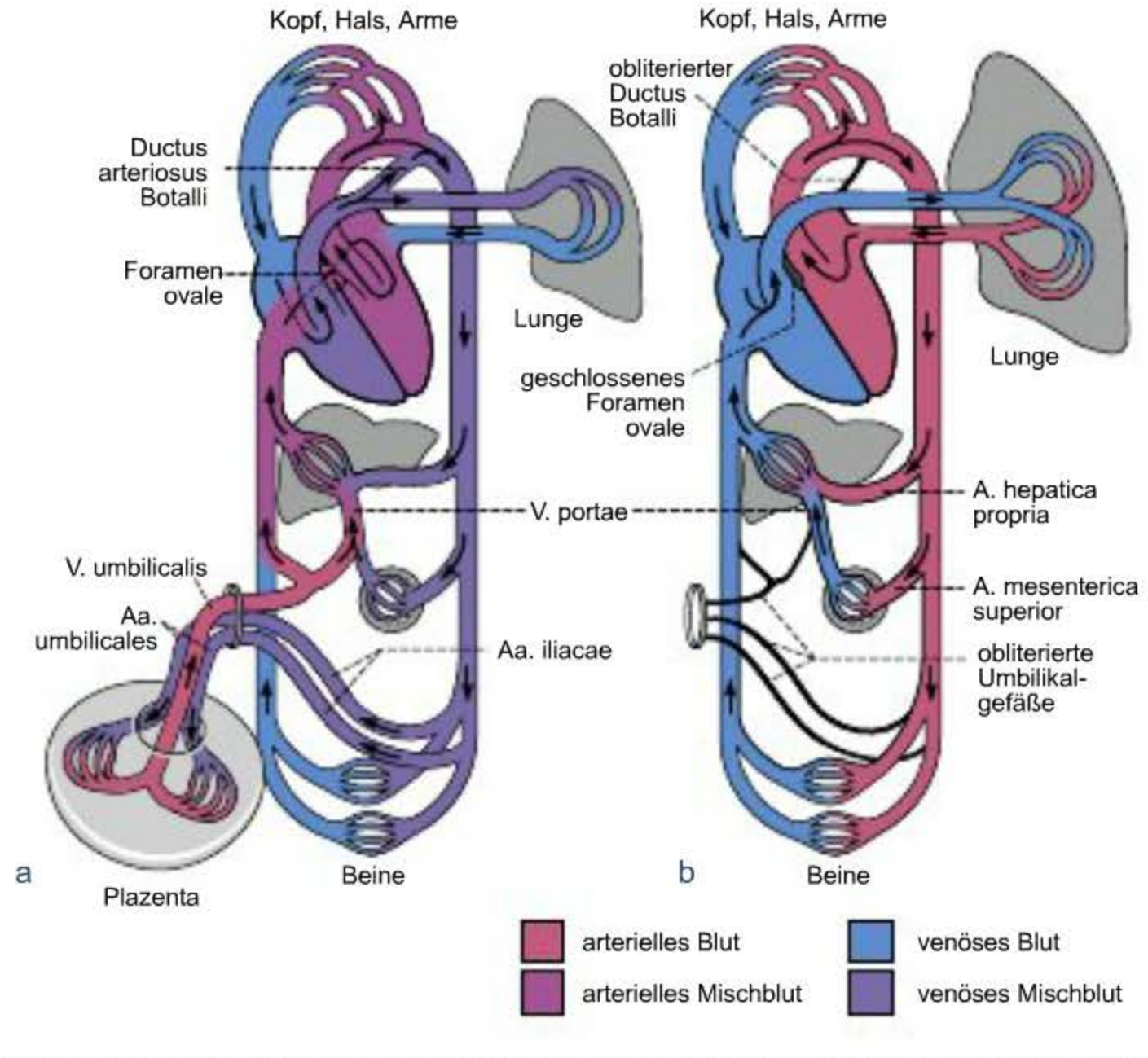


Abb. 17.16 Blutkreislauf vor und nach der Geburt. Vereinfachte Darstellung des Blutkreislaufs. Die Farben zeigen den unterschiedlichen Sauerstoffgehalt an, die Pfeile die Richtung des Blutstroms.
a Vor der Geburt. Das fetale Blut umgeht den Lungenkreislauf.
b Nach der Geburt nehmen die Lungen ihre Funktion auf, und der Druck im linken Herzen steigt, während er im rechten Herzen sinkt. Das Foramen ovale schließt sich, und es ergeben sich die weiteren Umstellungen auf den postnatalen Kreislauf mit Obliteration des Ductus arteriosus und der Umbilikalgefäße.

17.5.3 Geburt

Geburtsvorgang

Am Ende der Schwangerschaft zeigt der kindliche Körper in der Gebärmutter eine charakteristische Stellung. Durch den nach vorn gebeugten Kopf und die an den Bauch gezogenen und übereinandergeschlagenen Beine wird er zu einem eiförmigen Gebilde. Im mütterlichen Körper ist entweder der Kopf (**Kopflage** bei über 90%) oder der Steiß **(Steißlage)** abwärts gerichtet. Der Geburtshelfer muss Lage und Stellung des Kindes feststellen und eventuell auch korrigieren, um eine komplikationslose Geburt vorzubereiten.

Klinik Kaiserschnitt
Eine Querlage des Kindes ist ein Geburtshindernis. Kann das Kind nicht gedreht werden, muss eine Schnittentbindung (Kaiserschnitt) durch Eröffnung von Bauchhöhle und Gebärmutter vorgenommen werden. Dies ist z. B. auch bei einem für das Kind zu engen Geburtskanal erforderlich.

MERKE
Der normale Geburtsvorgang verläuft in mehreren Phasen: Eröffnungs-, Austreibungs- und Nachgeburtsphase.

Eröffnungsphase Es kommt zu krampfartigen Kontraktionen der Uterusmuskulatur, den Wehen. Diese treten in immer kürzeren Zeitabständen und mit zunehmender Heftigkeit auf. Sie drücken das Kind in das Becken hinein und dehnen dabei den Zervixkanal der Gebärmutter. Der Gebärmutterhals (Zervix) wird eröffnet und von einer Fruchtwasserblase ausgefüllt, die dem Kopf vorangeht. Unter fortgesetztem Druck platzt die Fruchtblase, das Fruchtwasser fließt ab.
Austreibungsphase Presswehen treiben das Kind durch den erweiterten Geburtskanal nach außen. Durch richtiges Atmen, Entspannung der Beckenmuskulatur und Mitpressen (Bauchmuskulatur) kann der Ablauf der Geburt wesentlich erleichtert werden.
Nachgeburtsphase Eihäute und Plazenta bilden die Nachgeburt. Sie werden „nach" der Geburt des Kindes ausgestoßen. Dabei entsteht im Uterus eine große Wundfläche. Eine Kontraktion der Uterusmuskulatur verhindert in der Regel stärkere Nachblu-

tungen. Bleibt die Kontraktion der Uterusmuskulatur aus (Uterusatonie), muss sie medikamentös herbeigeführt werden.

Klinik Lokalanästhesie
Mit der Pudendusanästhesie, einer Blockierung des N. pudendus, oder einer Periduralanästhesie (PDA) kann die Schmerzempfindung im Bereich des äußeren Geburtskanals und der Dammregion während der Geburt ausgeschaltet werden.

Umstellungen beim Neugeborenen

Die Geburt ist nicht nur für die Mutter, sondern auch für das Kind eine große Belastung. Das Neugeborene muss sich sehr schnell auf eine völlige Veränderung seiner Umwelt und seiner Versorgung einstellen.

Kreislauf Nach der Geburt wird der fetale Kreislauf völlig umgestellt, weil die Lungen ihre Funktion aufnehmen. Die Kurzschlüsse zwischen rechtem und linkem Herzen – Foramen ovale und Ductus arteriosus (Botalli) – werden verschlossen (➔ Abb. 17.16). Ursache dafür ist die mit der Kreislaufumstellung entstehende Druckdifferenz zwischen rechtem und linkem Herzen. Denn die Öffnung des Lungenkreislaufs und der fehlende Blutstrom aus der Plazenta bewirken einen Druckabfall im rechten und einen Druckanstieg im linken Herzen. Dies bewirkt zunächst einen funktionellen Verschluss des Foramen ovale, indem die Valvula des Septum primum gegen den Rand des Septum secundum gedrückt wird. Danach verwachsen die beiden Septen in den ersten Lebensmonaten miteinander und bilden die Fossa ovalis. Bei etwa 20% bleibt der Verschluss unvollständig. Weitere Umstellungen auf den postnatalen Kreislauf ergeben sich mit der Obliteration der Umbilikalgefäße und des Ductus arteriosus. Anders als die übrigen herznahen Arterien vom elastischen Bautyp entwickelt er eine muskelreiche Wandstruktur. Sein Verschluss beginnt unmittelbar nach der Geburt mit einer Kontraktion der Muskelzellen und der Entwicklung eines Intima-Ödems. Innerhalb von 3 Wochen kommt es unter Mitwirkung verschiedener Faktoren (Prostaglandine) unter Intimaproliferation zu einer vollständigen Obliteration.

Veränderung der Organfunktion Verschiedene Organe ändern nach der Geburt ihre Funktionsweise bzw. übernehmen neue Aufgaben. Dies betrifft insbesondere die Lungen, die sich mit den ersten Atemzügen, die meist mit Schreien verbunden sind, mit Luft füllen und entfalten. Veränderungen an Herz und Kreislauf folgen. Der Lungenkreislauf wird in Betrieb genommen und ersetzt den Plazentarkreislauf. Die Nabelschnurgefäße schließen sich. Die Nabelschnur wird unterbunden und durchtrennt. Veränderte Druckverhältnisse führen zu einem anderen Verlauf der Blutströme im Herzen. Die Kurzschlussverbindungen zwischen beiden Vorhöfen (Foramen ovale) und zwischen Pulmonalarterie und Aorta (Ductus Botalli) werden geschlossen (➔ Abb. 17.16). Damit werden die Kreisläufe von rechtem und linkem Herzen sowie die von ihnen versorgten Arterien voneinander getrennt.

Wärmeregulation Das Neugeborene muss nun selbstständig Nahrung aufnehmen, verdauen und die Nährstoffe im Darm resorbieren. Wichtig ist auch die Umstellung, die Körpertemperatur zu regeln (➔ Kap. 15.2). Je kleiner ein Körper ist, desto größer ist seine Oberfläche im Verhältnis zur Größe und damit der Wärmeverlust. Deshalb sind Frühgeborene bei niedriger Außentemperatur besonders der Gefahr der Auskühlung ausgesetzt. Hinzu kommt, dass das Neugeborene zwar bei Kälte auch mit einer Verengung der Hautgefäße reagiert, aber die „Schale" noch so dünn ist, dass nur eine geringe Isolation besteht. Der Säugling reagiert auf Kälte mit einer erheblichen Umsatzsteigerung, die auf seiner Fähigkeit zur zitterfreien Wärmebildung aus braunem Fettgewebe beruht.

Klinik Frühgeburt
Unter einer Frühgeburt versteht man eine Geburt nach der 28. und vor Ende der 38. SSW. Der Entwicklungsgrad des Frühgeborenen zeigt sich sehr gut in Körperlänge und Körpergewicht. Frühgeborene unter 1250 g gelten als unreif (immatur), Frühgeborene unter 2500 g als noch nicht ausgereift (prämatur).

Da die Organe noch nicht ausgereift sind, ergeben sich verschiedene Anpassungsschwierigkeiten an das Leben außerhalb der Gebärmutter. Komplikationen können sich vor allem durch eine gestörte Lungenentfaltung (Fehlen von Surfactant-Faktor, ➔ Kap. 9.2), Hirnblutungen, erhöhte Infektanfälligkeit und aufgrund einer mangelnden Wärmeregulation ergeben.

17.6 Stammzellbiologische Aspekte der Reproduktionsmedizin

Zur Orientierung

Gegenwärtig entwickelt sich mit der „regenerativen Medizin" ein Teilgebiet, in dem Zellersatztherapien u. a. für den Morbus Parkinson, für den Typ-1-Diabetes, für ischämische Herzerkrankungen sowie Schlaganfälle, für metabolische Lebererkrankungen und für Knochen-, Knorpel- bzw. Hautdefekte entwickelt werden. Hierbei wird angestrebt, autologe oder zumindest immunkompatible Zellen einzusetzen. Da nur wenige Organe des adulten Organismus geeignete, in vitro vermehrbare Stammzellen besitzen, müssten für viele therapeutische Applikationen andere Zellressourcen eingesetzt werden.

Embryonale Stammzellen sind pluripotent, d. h., sie können jeglichen Zelltyp bilden. Sie werden aus der inneren Zellmasse von Blastozysten nach In-vitro-Fertilisation gewonnen. Um pluripotente Zellen von Patienten oder gesunden Spendern ableiten zu können, müssen deren adulte (somatische) Zellen zu pluripotenten Zellen umgewandelt (reprogrammiert) werden. Dies ist u. a. mittels Kerntransfer in eine entkernte Oozyte („therapeutisches Klonen") möglich. Im Organismus kommen pluripotente Zellen le-

diglich in der Blastozyste und später in der Keimbahn vor. Urkeimzellen, die während ihrer Einwanderung in die Gonaden im Körper liegen bleiben, können Keimzelltumoren (Teratome) mit Derivaten aller 3 Keimblätter bilden.

17.6.1 Keimbahn

Die Urkeimzellen finden sich während der frühen Embryonalentwicklung in der Wand des Dottersacks im extraembryonalen Mesoderm, von wo aus sie ab der 5. Woche über das dorsale Mesenterium des Enddarms in die Genitalleisten einwandern. Die Reifung der Gonaden verläuft für den weiblichen und männlichen Organismus unterschiedlich (➤ Kap. 17.2), bis nach der Pubertät jeweils reife Keimzellen vorhanden sind. Kommt es zur Fertilisation einer Oozyte, beginnt der Keimbahnzyklus erneut (➤ Abb. 17.17), die Keimbahn ist im Gegensatz zum übrigen Körper (Soma) also gewissermaßen immortal.

17.6.2 Embryonale Stammzellen

Toti-, pluri-, multipotente Zellen Aus der diploiden Eizelle (Zygote) entwickelt sich selbstständig ein gesamter Organismus. Die Zygote ist damit eine **totipotente Zelle.** Sie teilt sich mehrfach (Morula) und proliferiert zur Blastozyste. In der Blastozyste finden sich bereits vor ihrer Implantation unterschiedliche Zellgruppen. Die äußere Zellschicht, der Trophoblast, ist an der Nidation aktiv beteiligt und bildet später den kindlichen Anteil der Plazenta. Aus den Zellen der inneren Zellmasse (Embryoblast) entwickelt sich der gesamte Embryo; diese Zellen sind deshalb **pluripotent.** Werden in vitro fertilisierte Embryonen nicht zum Austragen der Schwangerschaft in den Uterus übertragen, können aus der inneren Zellmasse In-vitro-Zelllinien etabliert werden: embryonale Stammzellen. Sie können sich selbst erneuern und in Zellen aller 3 Keimblätter (Ektoderm, Mesoderm und Entoderm) und in Keimzellen (Oozyten und Spermien) differenzieren (➤ Abb. 17.18). Diese Eigenschaften machen sie zu pluripotenten Stammzellen; sie sind quasi „Alleskönner". Die Zellen der einzelnen Keimblattschichten sind **multipotent,** d. h., sie können unterschiedliche Zelltypen ihres Keimblattes bilden.

MERKE

Der Begriff Totipotenz findet für Zellen (z. B. die Zygote) Anwendung, aus denen sich eigenständig ein neuer Organismus entwickeln kann. Embryonale Stammzellen sind pluripotent: Sie können zwar jeglichen Zelltyp des Embryos, aber nicht mehr den Trophoblasten (und somit keinen neuen Organismus) bilden. Multipotente Zellen (z. B. aus dem Knochenmark) können zwar eine Vielzahl unterschiedlicher Zellen, aber nicht alle Zelltypen formen.

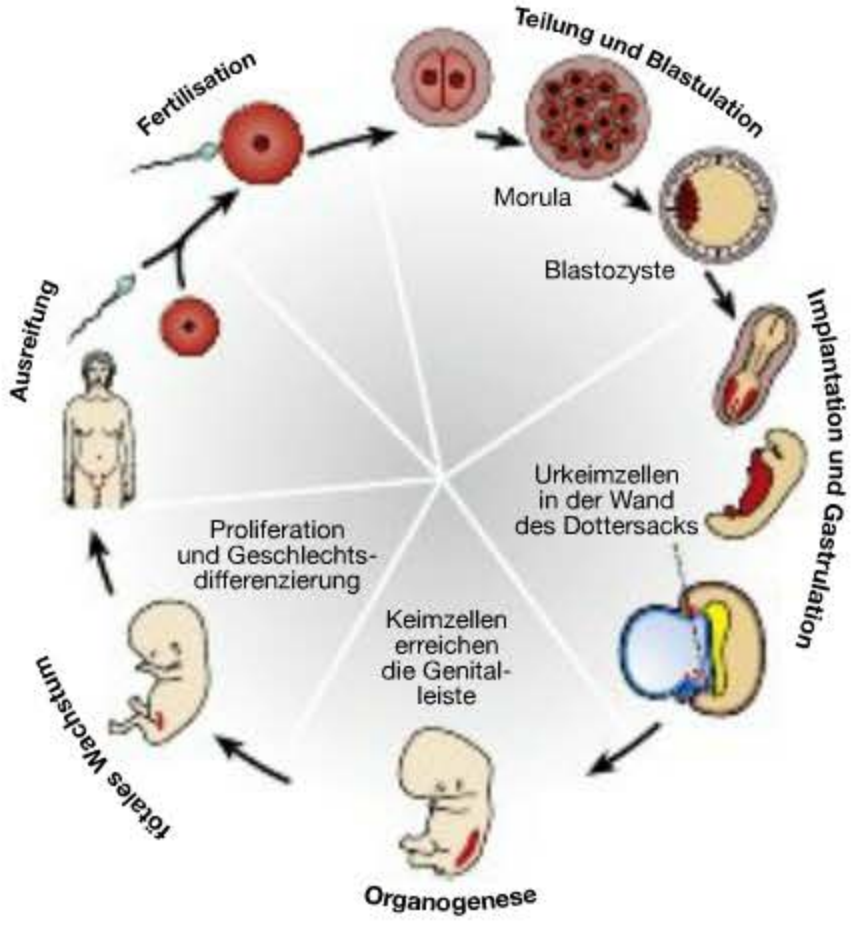


Abb. 17.17 Keimbahnzyklus. Mit der Verschmelzung der Pronuklei (Vorkerne) von Oozyte und Spermium endet die Fertilisation (➤ Kap. 17.4) und mittels mehrerer Zellteilungen entwickelt sich erst die Morula und später die Blastozyste (Blastulation). Nach der Implantation bilden sich die Keimblätter aus (Gastrulation), wobei die Urkeimzellen ihren Ursprung in der Wand des Dottersacks haben. Über das dorsale Mesenterium des Enddarms wandern sie während der Organentwicklung in die Genitalleisten und reifen über Fetalentwicklung und Geburt bis zur Pubertät.

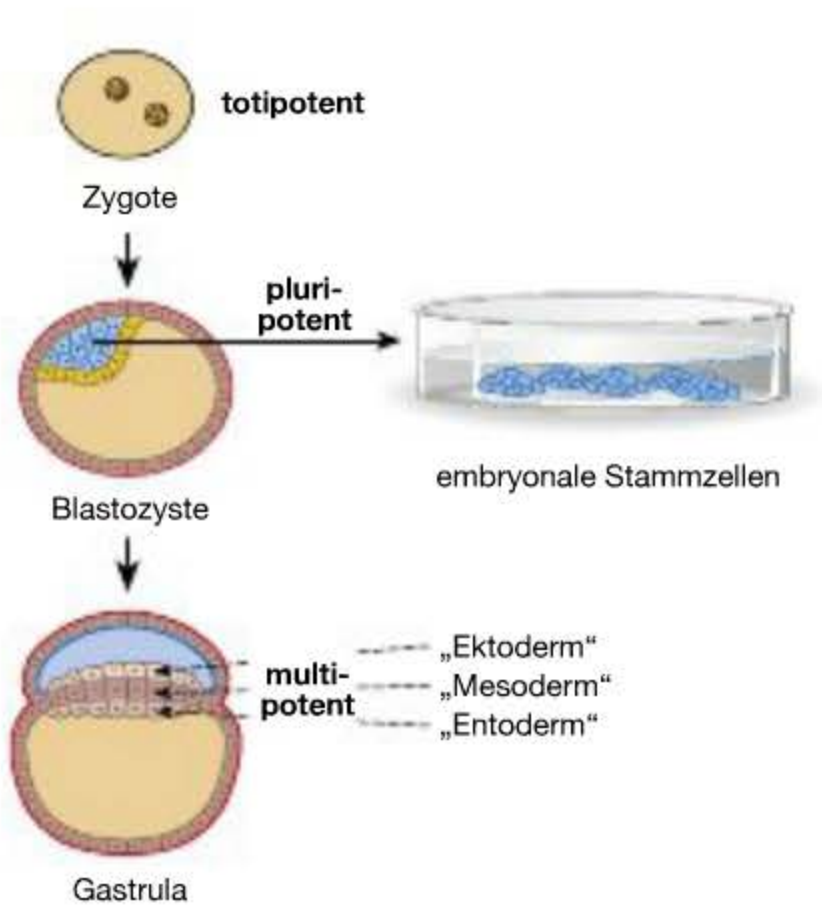


Abb. 17.18 Differenzierung pluripotenter Stammzellen. Embryonale Stammzellen sind In-vitro-Derivate der inneren Zellmasse. Genau wie diese sind sie pluripotent und können jeglichen Zelltyp aller 3 Keimblätter und Keimzellen bilden. Stammzellen aus den einzelnen Keimblattschichten sind multipotent, d. h., sie können unterschiedliche Zelltypen ihres Keimblattes bilden. Darüber hinaus scheinen sie eine gewisse Plastizität zu besitzen, sodass unter experimentellen Bedingungen eine Umwandlung (Transdifferenzierung) in Zellen anderer Keimblätter beobachtet werden kann.

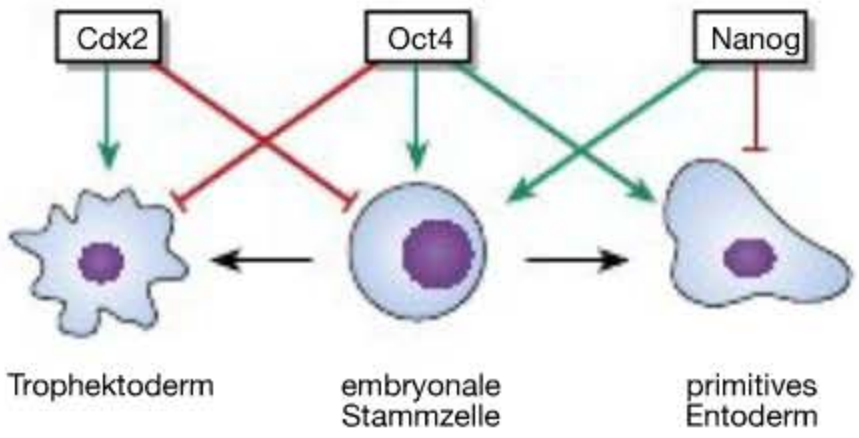


Abb. 17.19 Regulatorisches Netzwerk zur Aufrechterhaltung der Pluripotenz in embryonalen Stammzellen und zur Spezialisierung in Trophektoderm oder primitives Entoderm.

Pluripotenz bei embryonalen Stammzellen Embryonale Stammzellen sind zwar streng genommen ein In-vitro-Artefakt, sind aber gemäß ihrem Ursprung in der Lage, jeglichen Zelltyp eines Organismus zu bilden. Ihre Pluripotenz beinhaltet aber auch, dass sie Teratome bilden können. Für therapeutische Anwendungen mit embryonalen Stammzellen müssen daher die zu transplantierenden Zellen so weit differenziert sein, dass sie sich von undifferenzierten embryonalen Stammzellen trennen lassen.

Klinik Keimzelltumoren

Während ihrer Einwanderung in die Genitalleiste können Urkeimzellen versprengt im Körper liegen bleiben und dort Teratome (Keimzelltumoren) bilden. Die Urkeimzellen sind erst wenig spezialisiert und noch pluripotent, weswegen Teratome unterschiedliche Gewebe bis hin zu Knorpel und Haaren beinhalten. Undifferenzierte embryonale Stammzellen würden nach Transplantation ebenfalls solche Teratome bilden.

Aufrechterhaltung der Pluripotenz in embryonalen Stammzellen Einige Transkriptionsfaktoren, welche die Pluripotenz von embryonalen Stammzellen aufrechterhalten, sind bereits gut charakterisiert (➤ Abb. 17.19). Der wichtigste Transkriptionsfaktor heißt Oct4. Fehlt Oct4, differenzieren die Zellen zum Trophektoderm, wird er deutlich überexprimiert, differenzieren sie zu Zellen des primitiven Entoderms. Dies wird wiederum vom Transkriptionsfaktor Nanog, der ebenfalls in pluripotenten Zellen exprimiert wird, verhindert. Für die Bildung des Trophektoderms ist der Transkriptionsfaktor Cdx2 essenziell. Seine Expression verhindert im Gegenzug die Ausbildung pluripotenter embryonaler Stammzellen.

17.6.3 Reprogrammierung

Kerntransfer Das genetische Programm einer ausdifferenzierten somatischen Zelle kann in das einer pluripotenten Zelle zurückgesetzt – also reprogrammiert – werden. Dies kann z. B. mittels Kerntransfer in eine entkernte (enukleierte) Oozyte geschehen, was populärwissenschaftlich als **„therapeutisches Klonen"** bezeichnet wird. Hierbei werden die Chromosomen

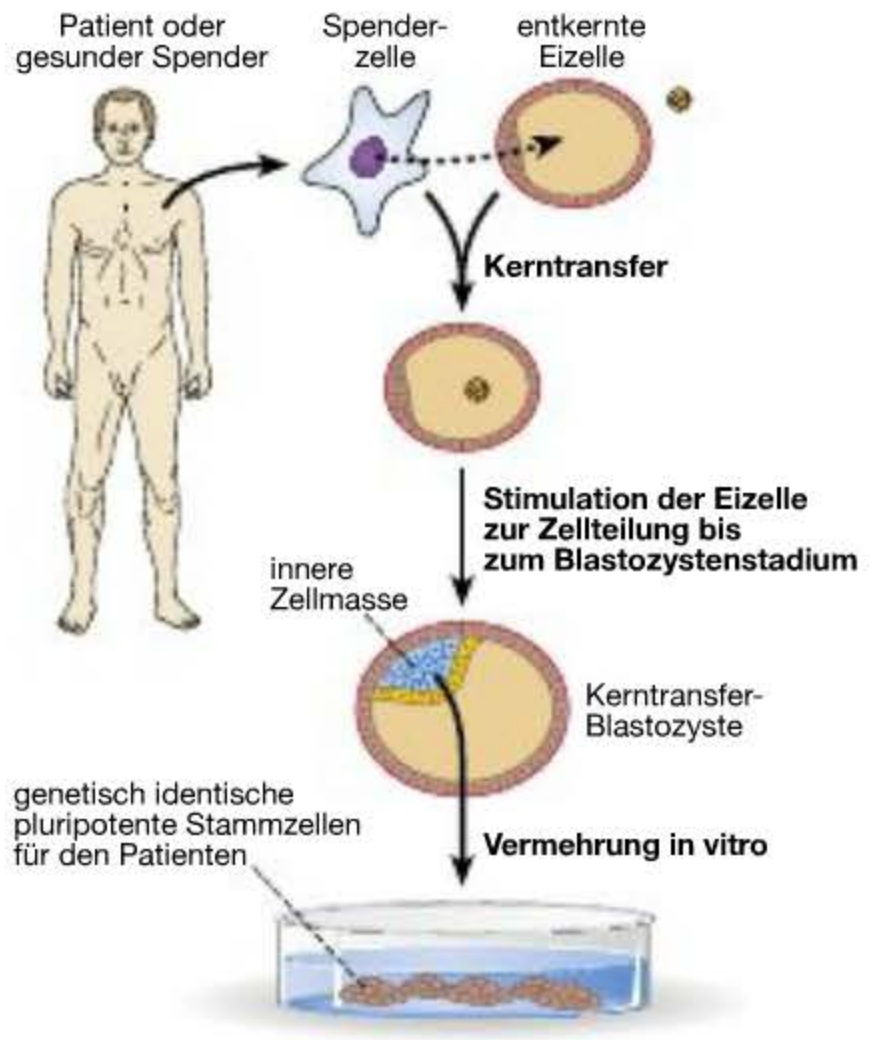


Abb. 17.20 Reprogrammierung mittels Kerntransfer. Beim Kerntransfer soll eine somatische Zelle des Patienten oder gesunden Spenders zu einer pluripotenten Stammzelle reprogrammiert werden. Hierfür wird ihr Kern in eine entkernte (enukleierte) Eizelle transferiert, und das so geschaffene Konstrukt wird mittels eines Stromimpulses zur weiteren Teilung stimuliert. Aus dem Blastozystenstadium können die Zellen der inneren Zellmasse in Zellkulturschalen überführt werden und somit embryonale Stammzellen generiert werden. Bisher ist dieses Verfahren erst für eine Reihe von Tierzellen etabliert. Dass es zukünftig aber auch mit humanen Spenderzellen prinzipiell durchführbar ist, wird nicht bezweifelt.

einer Oozyte in der Metaphase II entfernt und durch den Kern einer somatischen Zelle ersetzt. Daraus resultiert eine totipotente Zelle, die sich über das Blastozystenstadium hinaus zumindest theoretisch zu einem kompletten Organismus entwickeln könnte, der genetisch mit der Ausgangszelle identisch ist (➤ Abb. 17.20). Es werden also geklonte Blastozysten (Embryonen) hergestellt, aus deren inneren Zellmasse embryonale Stammzellen abgeleitet werden können.

Alternative Verfahren Welche Faktoren im Einzelnen dafür verantwortlich sind, dass die Oozyte den Kern einer somatischen Zelle in einen pluripotenten Zustand reprogrammieren kann, und welche alternativen Verfahren zum Kerntransfer es zukünftig geben könnte, wird gegenwärtig intensiv erforscht. So ist bereits gezeigt, dass somatische Zellen auch mittels Fusion mit humanen embryonalen Stammzellen reprogrammiert werden können. Solche Zellen enthalten dann aber einen doppelten Chromosomensatz. Eine weitere Alternative besteht darin, Zellextrakte aus embryonalen Stammzellen herzustellen und diese in somatische Zellen einzubringen. Erste Experimente weisen auch hier auf eine erfolgreiche Reprogrammierung der somatischen Zellen hin. Neuere Verfahren verwenden beispielsweise Retroviren, um Pluripotenzfaktoren in somatische

Zellen einzuschleusen. Wie auf diese Weise gewonnene „induzierte pluripotente Stammzellen" (iPS) zukünftig einsetzbar sind, hängt von weiteren Modifikationen dieser Methode ab.

Klinik Therapeutisches Klonen

Beim „therapeutischen Klonen" sollen auf den Patienten zugeschnittene embryonale Stammzellen für Zellersatztherapien eingesetzt werden. Das Verfahren an sich weckt zwar große Hoffnungen, ist aber ethisch sehr umstritten. Zudem ist seine prinzipielle Machbarkeit erst in wenigen Tiermodellen belegt.

ZUSAMMENFASSUNG

Oogenese und Spermatogenese

Ausgangspunkt der Entwicklung neuen menschlichen Lebens ist die Verschmelzung der männlichen und weiblichen haploiden Keimzellen bei der Fertilisation. Bereits in der Fetalzeit durchlaufen die Oogonien mitotische Teilungen, die später als Oozyten im Laufe des Zyklus durch die erste meiotische Teilung zu sekundären Oozyten werden. Während der Befruchtung findet die zweite meiotische Teilung der Eizelle statt. Dagegen sind die mitotischen Teilungen der Spermatogonien und die meiotischen Teilungen der so entstandenen Spermatozyten sowie die sich anschließende Spermiogenese (Entwicklung der Spermien) von der Pubertät an kontinuierlich ablaufende Prozesse.

Sexualhormone

Neben den Gameten bilden die Gonaden auch die Sexualhormone. Testosteron ist das den Mann prägende Steroidhormon und für die Ausbildung und Funktion der sekundären Geschlechtsorgane sowie die Sexualität verantwortlich. Östrogene bestimmen den weiblichen Phänotyp und entwickeln das Endometrium im Uterus, das durch Progesteron für eine Schwangerschaft vorbereitet wird.

Von der Blastozyste bis zur Geburt

Aus der befruchteten Eizelle entwickelt sich durch Zellteilung die Blastozyste, die sich am 6.–7. Tag in die Uterusschleimhaut einnistet (Nidation). Das den Embryo umgebende Chorion entwickelt sich unter Eröffnung mütterlicher Gefäße zur Plazenta, die wesentliche Stoffwechselleistungen und Hormonproduktion übernimmt und mit dem Fetus eine Funktionseinheit bildet (fetoplazentare Einheit). Im Laufe der Fetalzeit entwickeln sich die vorhandenen Anlagen zu funktionsfähigen Organen. Im Schnitt wird das Kind 10 Lunarmonate nach dem Beginn der letzten Menstruationsblutung, d. h. etwa 266 Tage nach der Fertilisation, geboren.

Stammzellen

Die „innere Zellmasse" der Blastozyste besteht aus pluripotenten Zellen, die in vitro als embryonale Stammzellen kultiviert werden können. Diese können jeglichen Zelltyp des Körpers bilden. Ähnliche Zellen könnten von Patienten mittels Kerntransfer („therapeutisches Klonen") gewonnen werden (Reprogrammierung), um autologe Transplantate für Zelltherapien zur Verfügung zu haben. Solche Strategien sind allerdings noch im Stadium der Grundlagenforschung, denn vor einen klinischen Einsatz müssen u. a. effiziente Differenzierungsprotokolle etabliert werden, um den gewünschten Zelltyp zu generieren.

Fragen

1 Wie verläuft die Entwicklung der weiblichen Keimzellen (Oogenese)?
Denken Sie bei der Beantwortung an:
- Einwanderung von Urkeimzellen in die Gonaden,
- Bereitstellung von Oogenesezellen durch mitotische Teilung von unreifen Keimzellen (Oogonien),
- Bereitstellung von Oozyten durch eine erste meiotische Teilung (I),
- Entstehung des Eis (Ovum) durch eine zweite meiotische Teilung (II).

2 Wie verläuft die Entwicklung der männlichen Keimzellen (Spermatogenese?)
Denken Sie bei der Beantwortung an:
- Einwanderung von Urkeimzellen in die Gonaden,
- Bereitstellung von Spermatogenesezellen durch mitotische Teilung von unreifen Keimzellen (Spermatogonien),
- Bereitstellung von Spermatozyten und Spermatiden durch meiotische Teilung,
- Differenzierung der Spermatiden in Spermien (Spermatozoen).

3 Wie werden die Spermatozoen in den weiblichen Genitaltrakt transferiert?
Denken Sie bei der Beantwortung an:
- Erektion,
- Emission und Ejakulation,
- Detumeszenz.

4 Was versteht man unter der Pluripotenz von Stammzellen?
Denken Sie bei der Beantwortung an:
- Ursprung bzw. Generierung pluripotenter Zellen
- Derivate der Keimblätter
- möglichen Einsatz und Limitationen in der regenerativen Medizin.

180 IMPP-Fragen

This page intentionally left blank

KAPITEL

18 Koordination spezieller Organfunktionen

18.1 Vegetatives Nervensystem 679
18.1.1 Allgemeine Physiologie des vegetativen Nervensystems 680
18.1.2 Spezielle Physiologie des vegetativen Nervensystems 695
18.1.3 Querschnittslähmung 706
18.2 Hormone 709
18.2.1 Prinzipien der endokrinen Regulation 709
18.2.2 Hypothalamisch-hypophysäres System 722
18.2.3 Hormone der Adenohypophyse 725
18.2.4 Hormone der Neurohypophyse 729
18.2.5 Hormone der Schilddrüse 732
18.2.6 Hormone der Nebennierenrinde 737
18.2.7 Natriuretische Peptide 747
18.2.8 Hormone der Bauchspeicheldrüse und Blutzuckerregulation 748
18.2.9 Hormone, die den Calcium- und Phosphathaushalt regulieren 756
18.2.10 Hormone des Fettgewebes: Leptin 762

Zur Orientierung

Im Sinne der Gesamtfunktion des Organismus müssen die Einzelfunktionen der verschiedenen spezialisierten Organe aufeinander abgestimmt und an die aktuelle Tätigkeitslage des Organismus angepasst werden. Diese Koordinationsfunktionen werden durch das vegetative Nervensystem und das endokrine System erbracht.

Das vegetative Nervensystem kann die Organaktivitäten über Nervenimpulse schnell umstellen. Es erfüllt seine Aufgaben, ohne das Bewusstsein einzuschalten. Das endokrine System besitzt die Fähigkeit, über spezielle Moleküle (Hormone) die Tätigkeit der Organe langfristig zu beeinflussen. Die Hormone werden in endokrinen Drüsen und Geweben gebildet. Regelkreise kontrollieren ihre Freisetzung in das Blut.

18.1 Vegetatives Nervensystem

H. O. Handwerker, M. Kress

Kasuistik

Jürgen ist 57 Jahre alt und leidet seit einem Jahr an Impotenz. Seit ein paar Monaten sieht er während körperlicher Anstrengung nur noch verschwommen, und in letzter Zeit wird dieses Symptom noch von anderen Problemen begleitet: Wenn Jürgen länger als einige Minuten steht oder mehr als ein paar hundert Meter geht, verliert er gelegentlich die Fähigkeit, Farben zu sehen, gleichzeitig wird ihm schwindlig, und er fühlt sich schwach, allerdings ohne dass er blass oder kaltschweißig ist. Wenn er sich dann nicht hinsetzt, erleidet er eine Synkope (Bewusstseinsverlust).

Bei einer sorgfältigen ärztlichen Untersuchung hat Jürgen im Liegen einen Blutdruck von 130/80 mmHg und eine Pulsfrequenz von 76/min. Nach dem Aufstehen fällt sein Blutdruck auf 95/40 mmHg, die Pulsfrequenz ändert sich nicht, gleichzeitig fühlt er sich schwindlig, und er sieht verschwommen, wie er es nach dem Aufstehen in letzter Zeit bereits oft erlebt hat. Beim Valsalva-Manöver (➤ Kap. 18.1.2) ändern sich weder der Blutdruck noch die Herzfrequenz merklich. Wird Jürgens Körper durch Infrarotbestrahlung erwärmt, schwitzt er nicht. Daraufhin wird als weitere diagnostische Maßnahme seine Harnblase nach dem Wasserlassen katheterisiert, es finden sich ca. 200 ml Restharn, weit mehr als normal.

Der Plasmaspiegel von Adrenalin und Noradrenalin ist bei Jürgen unauffällig; er steigt aber bei körperlicher Belastung nicht an. Subkutane Injektion von 0,25 mg Adrenalin induziert hingegen einen Blutdruckanstieg und eine Erhöhung der Herzfrequenz wie beim Gesunden.

Im Übrigen ergeben die neurologische Untersuchung der Dehnungsreflexe und der Sinnessysteme wie auch eine CT von Schädel, Hirn und Rückenmark keine pathologischen Befunde. Normal sind auch die Befunde der Messung von Nervenleitungsgeschwindigkeiten, EMG (Elektromyogramm) und EEG sowie der Liquorbefund.

Bei Jürgen sind offensichtlich verschiedene Systeme des vegetativen Nervensystems gestört: Die Spontansymptome deuten auf eine Störung der Kreislaufreflexe und der reflektorischen Regelung der Penisdurchblutung. Eine solche Störung ist möglich, wenn (a) die afferenten Neurone, (b) die zentrale Ver-

arbeitung, (c) die Efferenzen oder (d) die Erfolgsorgane geschädigt sind. Da aber viele Systeme betroffen sind (vom Herz bis zur Harnblase), scheiden sowohl die Afferenzen (a) als auch die Erfolgsorgane (d) vermutlich aus. Für letzteres spricht auch die normale Reaktion auf Adrenalininjektion. Somit liegt vermutlich eine Schädigung der zentralen Verarbeitung (b) oder der Efferenzen des vegetativen Nervensystems (c) vor. Wie im folgenden Kapitel beschrieben wird, findet im vegetativen Nervensystem die zentrale Verarbeitung in präganglionären Neuronengruppen statt, die Efferenzen gehen als postganglionäre Nervenfasern von Ganglienzellen aus. Da die Plasmaspiegel von Adrenalin und Noradrenalin bei Jürgen normal sind, sind seine Störungen vermutlich weder den sympathischen Ganglienzellen (c) noch den adrenergen Zellen des Nebennierenmarks zuzuschreiben. Damit ist die Schädigung der präganglionären sympathischen und parasympathischen Neurone im ZNS am wahrscheinlichsten. Diese Neuronengruppen degenerieren gelegentlich aus unbekannter Ursache – manchmal in Kombination mit der Parkinson-Erkrankung. In der Klinik wird das Syndrom auch als Shy-Drager-Syndrom oder als Autonomic Failure (➔ Kap. 18.1.2) bezeichnet. Die Krankheit kann nicht kausal behandelt werden. Die Symptome lassen sich aber durch entsprechende Behandlung bessern. So kann man die orthostatischen Störungen z. B. durch Kompression des Abdomens mit elastischen Binden mildern [18.1]. ■

Zur Orientierung

Das vegetative Nervensystem dient der Regelung vieler Körperfunktionen und hilft damit, die Homöostase unter den wechselnden Anforderungen der Umwelt aufrechtzuerhalten. Beispielsweise passt es Herzfrequenz, Blutdruck und Muskeldurchblutungen an die gesteigerten Anforderungen bei körperlicher Arbeit an oder steigert die Hautdurchblutung und Schweißsekretion bei erhöhter Körpertemperatur. Da diese Regelprozesse kaum einer willkürlichen Kontrolle unterliegen, wird das vegetative Nervensystem auch als autonomes Nervensystem bezeichnet.
Die Neurone des vegetativen Nervensystems setzen wichtige Transmittersubstanzen frei, v. a. Acetylcholin und Catecholamine. Die Mechanismen der cholinergen (durch Acetylcholin vermittelten) und adrenergen (durch Noradrenalin und Adrenalin vermittelten) synaptischen Übertragung wurden in diesem System zuerst entdeckt. Neuerdings wurde zusätzlich die Bedeutung der Synthese und Freisetzung von Neuropeptiden durch sympathische, parasympathische und enterische Neurone erkannt.

18.1.1 Allgemeine Physiologie des vegetativen Nervensystems

Bauplan

Einteilung und Zielorgane

Einteilung Das periphere vegetative Nervensystem kann funktionell und anatomisch in 3 Einheiten unterteilt werden, nämlich in das

- sympathische,
- parasympathische und
- enterische

Nervensystem. Sympathikus und Parasympathikus haben Neurone im ZNS und im peripheren Nervensystem, während das enterische System ein rein peripheres Nervensystem in der Wand der Verdauungsorgane darstellt. Der Sympathikus wurde zur Unterscheidung vom Parasympathikus früher auch als Orthosympathikus bezeichnet.

Zielorgane Die Zielorgane des vegetativen Nervensystems sind die glatte Muskulatur der Organe und Blutgefäße, die meisten Drüsen des Körpers, ferner das Erregungsbildungs- und -leitungssystem sowie die Muskulatur des Herzens (➔ Abb. 18.1). Viele Organe, wie das Herz, werden sowohl vom sympathischen als auch vom parasympathischen Nervensystem versorgt. Andere Gewebe, wie die Arterien und Venen von Haut und Skelettmuskulatur, werden ausschließlich von sympathischen Fasern innerviert (➔ Abb. 18.2).

Prä- und postganglionäre Neurone

MERKE

Grundbaustein des sympathischen und des parasympathischen Nervensystems ist eine Kette von zwei hintereinandergeschalteten Neuronen.

Präganglionäre Neurone Die Zellkörper des ersten Neurons liegen im Seitenhorn und in der intermediären Zone des Rückenmarks oder in Kernen des Hirnstamms. Die Axone dieser Nervenzellen sind vorwiegend dünn myelinisiert.

Postganglionäre Neurone Die Zellkörper des zweiten Neurons befinden sich in vegetativen Ganglien. Diese Ganglien sind eine Ansammlung von Nervenzellen außerhalb des ZNS, in denen die präganglionären Neurone auf die Ganglienzellen umgeschaltet werden. Die Ganglienzellen werden oft als postganglionäre Neurone bezeichnet, da ihre Axone distal des Ganglions zu den Erfolgsorganen ziehen. Der Begriff ist etwas irreführend, da die Zellkörper der postganglionären Neurone in den Ganglien liegen. Die Axone der postganglionären Neurone sind nicht myelinisiert und treten mit den Zellen des Zielorgans in Kontakt. Abgesehen von diesen Gemeinsamkeiten sind das sympathische und das parasympathische System verschieden organisiert (➔ Abb. 18.1, ➔ Abb. 18.2).

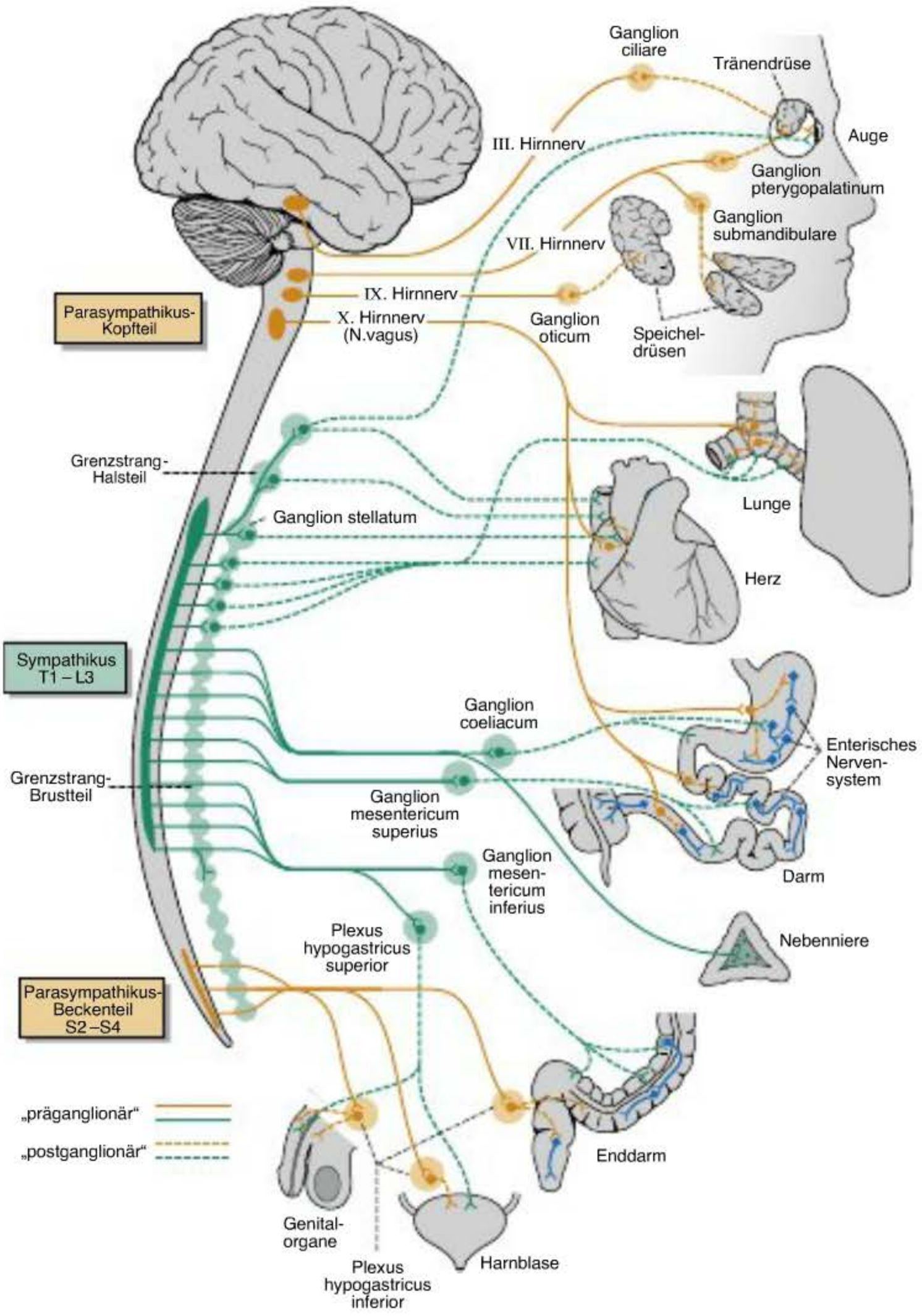
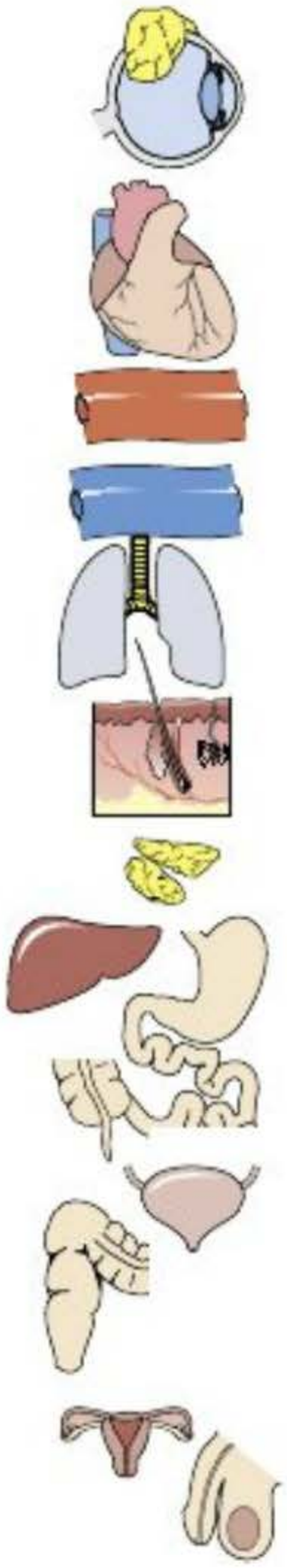


Abb. 18.1 Bestandteile und Organisation des autonomen Nervensystems. Der Parasympathikus (orange) entspringt aus Kerngebieten des Hirnstamms und des Sakralmarks und projiziert zu Ganglien, die sich organnah im Kopf-, Thorax- und Bauchraum befinden. Der Sympathikus (dunkelgrün) entspringt mit seinen präganglionären Neuronen den thorakolumbalen Segmenten des Rückenmarks. Die paravertebralen sympathischen Ganglien (hellgrün) befinden sich beidseits der Wirbelsäule. Die Neurone dieser Ganglien innervieren Kopf- und Brusteingeweide, vegetative Effektororgane der Haut und die Gefäße der Skelettmuskulatur. Die unpaaren prävertebralen Ganglien (hellgrün) liegen an den Abgängen der großen Arterien von der Aorta. Die Neurone dieser Ganglien versorgen Blutgefäße und Organe des Bauchraums. Zum Sympathikus gehört das Nebennierenmark, das Adrenalin und Noradrenalin in die Zirkulation freisetzen kann. Der dritte Bestandteil des autonomen Nervensystems ist das enterische Nervensystem (blau), das sowohl vom Sympathikus als auch vom Parasympathikus beeinflusst wird.



	Parasympathikus (über M-Rezeptoren)	Sympathikus (über α-und β-Rezeptoren)
Auge		
M. dilatator pupillae		Kontraktion (Mydriasis) (α_1)
M. sphincter pupillae	Kontraktion (Miosis)	
M. ciliaris	Kontraktion (Nahakkommodation)	geringe Relaxation
M. tarsalis		Kontraktion (Lidstraffung) (α_1)
M. orbitalis		Kontraktion (Bulbusprotrusion) (α_1)
Tränendrüse	Sekretion	
Herz		
Sinusknoten	Frequenzabnahme	Frequenzzunahme (β_1)
AV-Knoten	Erregungsabnahme	Erregungszunahme (β_1)
Myokard (Kontraktilität)	Abnahme (nur im Vorhof)	Zunahme (Vorhof und Ventrikel) (β_1)
Koronarien		Vasokonstriktion (α_1)
Widerstandsgefäße (Arterien)		
Splanchnikusgebiet		Vasokonstriktion (α_1)
der Nierengefäße		
Skelettmuskulatur, Haut		Vasokonstriktion (α_1) Vasodilatation (β_2, cholinerg?)
Kapazitätsgefäße (Venen)		Vasokonstriktion (α_1)
Trachea und Bronchien		
Muskulatur	Kontraktion	Erschlaffung (β_2)
Drüsen	Schleimsekretion	
Haut		
Schweißdrüsen		Schweißsekretion (cholinerg!)
Haarbalgmuskulatur		Piloarrektion (α_1)
Speicheldrüsen	wässrige Sekretion	muköse Sekretion (α_1)
Magen-Darm-Trakt		
Peristaltik	Motilitätszunahme	Motilitätsabnahme (α_2/β_2)
Sphinkteren	Erschlaffung	Kontraktion (α_1)
Sekretion	Zunahme	Abnahme oder kein Effekt
Pankreas		
exokrine Sekretion	Zunahme	geringe Abnahme (α_1)
Insulinausschüttung		Hemmung (α_2)
Leber	Glykogenese	Glykogenolyse (β_2)
Gallenblase	Kontraktion	Relaxation
Fettzellen		Lipolyse (β_2)
Harnblase		
Detrusor	Kontraktion	Erschlaffung (gering) (β_2)
M. sphincter internus		Kontraktion (α_1)
Enddarm		
Peristaltik	Motilitätszunahme	Motilitätsabnahme (α_2/β_2)
M. sphincter ani internus		Kontraktion (α_1)
Genitalorgane	s. Kap.17.3	s. Kap.17.3
erektiles Gewebe		
Genitaldrüsen		
Samenblase		
Prostata		
Ductus deferens		
Uterus		

Abb. 18.2 Wichtigste Funktionen von Parasympathikus und Sympathikus. Praktisch alle Organe des Körpers werden vom vegetativen Nervensystem versorgt. Im parasympathischen Nervensystem ist der Transmitter das Acetylcholin. Noradrenalin und Adrenalin sind die Transmitter des sympathischen Nervensystems, und die Übertragung erfolgt über Subtypen der α- und β-Rezeptoren. Alle parasympathischen Wirkungen und die cholinergen Wirkungen des Sympathikus an Effektororganen werden durch muskarinische (M-)Rezeptoren vermittelt, die über G-Proteine in den Zellen Second-Messenger-Prozesse induzieren. Auf eine Unterteilung der M-Rezeptoren wird hier verzichtet (s. Text).

MERKE

Präganglionäre Neurone: Zellkörper im ZNS, Axone dünn myelinisiert; postganglionäre Neurone: Zellkörper in den Ganglien, Axone nicht myelinisiert.

Parasympathisches Nervensystem Im parasympathischen Nervensystem liegen die präganglionären Neurone in 5 Kerngebieten des Hirnstamms und in den Segmenten S_2–S_4 des Rückenmarks (➤ Abb. 18.1). Die Axone dieser Nervenzellen verlaufen über Hirnnerven und den N. splanchnicus pelvinus zu den entsprechenden vegetativen Ganglien, die nahe an den zu versorgenden Organen liegen. Im Kopfbereich gibt es 4 parasympathische Ganglien. Die Ganglien im Thorax oder Bauchraum liegen verstreut auf den Organen oder in der Wand des Magen-Darm-Trakts (intramurale Ganglien). Die Becken- und Sexualorgane werden vom Plexus hypogastricus inferior versorgt.

Sympathisches Nervensystem Die präganglionären Neurone des sympathischen Nervensystems liegen im Seitenhorn des Thorakalmarks und der oberen Segmente des Lumbalmarks. Die präganglionären Axone verlassen das Rückenmark durch die Vorderwurzeln und verlaufen ein kurzes Stück im Spinalnerv. Von hier projizieren sie dann durch einen **R. communicans albus** (weißer Ramus genannt, da er viele myelinisierte Axone enthält) zu den sympathischen Ganglien, die in einer Kette beidseits der Wirbelsäule vom Kopf bis zum Kreuzbein angeordnet sind. Diese Kette wird als **Grenzstrang** (Truncus sympathicus) bezeichnet. Ein „Strang" – oder besser – eine Art Perlenkette bildet sich dadurch, dass die einzelnen paravertebralen Ganglien durch Rr. interganglionares verbunden sind. In ihnen steigen die präganglionären Fasern auf oder ab, bevor sie in einem der Ganglien Synapsen an postganglionären Neuronen bilden und somit „umgeschaltet" werden.

Die präganglionären Neurone können hier 2 prinzipiell verschiedene Wege einschlagen (➤ Abb. 18.3):

- Ein Teil der präganglionären Neurone wird in den paravertebralen Ganglien des Grenzstrangs umgeschaltet. Die meisten postganglionären Axone kehren dann über den segmentalen **R. communicans griseus** (grauer Ramus genannt, da er nicht myelinisierte Axone enthält) zum Spinalnerv zurück und gelangen in einem peripheren somatischen Nerv zu ihren Zielorganen, den Blutgefäßen, Schweißdrüsen oder der glatten Muskulatur an den Haarbälgen.
- Die übrigen – noch nicht umgeschalteten – Sympathikusaxone aus dem Grenzstrang verlaufen in viszeralen Nerven (Nn. cardiaci, Nn. splanchnici) zu den Brust- und Bucheingeweiden.

Die Organe des Kopfs werden vornehmlich von Neuronen versorgt, die im Ganglion cervicale superius liegen. Eine Besonderheit weist die Versorgung der Bauchorgane auf. Viele präganglionäre Axone verlaufen ohne Umschaltung durch den Grenzstrang und projizieren dann über viszerale Nerven (Nn. splanchnici) zu unpaaren prävertebralen Ganglien (Ganglion coeliacum; Ganglion mesentericum superius; Komplex von Gan-

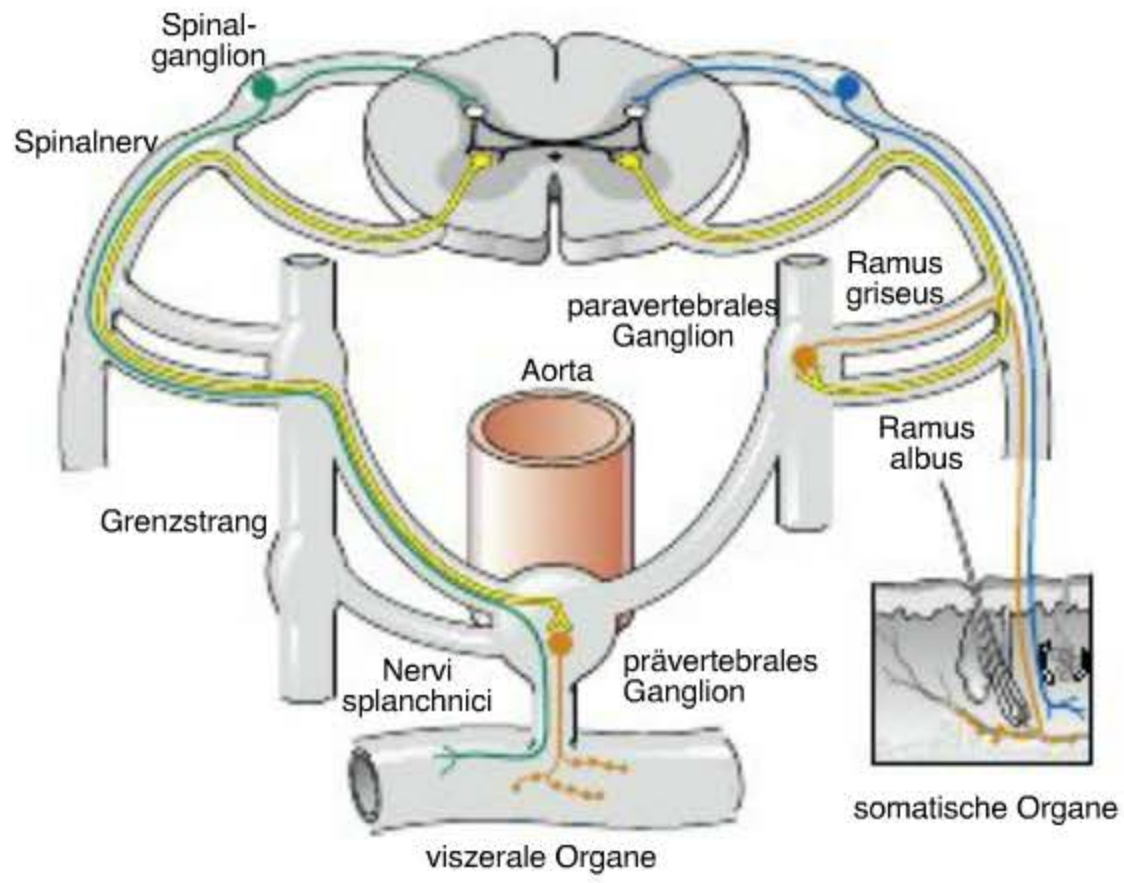


Abb. 18.3 Verschaltungen des Sympathikus. Die präganglionären Neurone (gelb) verlassen das Rückenmark durch die Vorderwurzel und verlaufen durch Spinalnerv und R. albus zu einem paravertebralen Ganglion. Hier werden einige auf postganglionäre Neurone (in der Zeichnung rechts) umgeschaltet, deren Fasern über einen R. griseus zum Spinalnerv zurückgelangen, um dann die autonomen Effektororgane des Rumpfs und der Extremitäten zu versorgen. Andere präganglionäre Neurone (links) durchqueren den Grenzstrang und erreichen über Nn. splanchnici die prävertebralen Ganglien, wo sie umgeschaltet werden. Die Axone dieser postganglionären Neurone versorgen ausschließlich viszerale Organe. Die Axone der viszeralen Afferenzen (grün) durchqueren die para- und prävertebralen Ganglien, um ihr Zielorgan zu erreichen. Die somatischen Afferenzen sind blau dargestellt.

glion mesentericum inferius und Plexus hypogastricus superior), die sich an den Abgängen der großen Gefäße von der Aorta befinden.

MERKE

Die Zellkörper „postganglionärer" sympathischer Neurone, die Kopf, Brustorgane, Rumpf und Extremitäten versorgen, liegen im Grenzstrang, während solche, die Becken- und Baucheingeweide versorgen, entweder im Grenzstrang oder in den prävertebralen Ganglien zu finden sind. In den Nn. splanchnici gibt es somit prä- und postganglionäre Axone, aber auch sensorische Nervenfasern.

Eine weitere Besonderheit des sympathischen Nervensystems stellt das **Nebennierenmark** dar. Dies ist eine Ansammlung von Nervenzellen, die den Ganglienzellen entsprechen, aber keine Axone besitzen. Diese Zellen werden ebenfalls durch präganglionäre Fasern innerviert und setzen bei Aktivierung Adrenalin und in geringerem Umfang Noradrenalin in die Blutbahn frei. Im Gegensatz zur übrigen sympathischen Innervation, die überwiegend lokal wirkt, kann auf diesem Weg eine hormonelle, also generalisierte Wirkung erzielt werden.

Enterisches Nervensystem (Darmnervensystem) Das enterische Nervensystem beteiligt sich an der Kontrolle der Motilität, der Sekretion und Resorption des Magen-Darm-Trakts. Es besteht aus einem Plexus von miteinander verbundenen Ganglien, deren synaptische Verschaltungen sehr vielfältig und erst ansatzweise bekannt sind. Der Plexus breitet sich in den Organwänden über die gesamte Länge des Magen-Darm-Trakts aus und unterliegt nur einer geringen zentralnervösen Kontrolle durch Sympathikus und Parasympathikus.

Viszerale Afferenzen

Sensorentypen Alle viszeralen Nerven, die Bauch- und Brustorgane versorgen, enthalten neben den efferenten vegetativen Nervenfasern auch afferente Axone, deren Zellkörper sich, wie die der somatischen Afferenzen, in den Spinalganglien befinden (➔ Abb. 18.3).

Zu unterscheiden sind:

- **mechanosensitive Sensoren** (mit nicht myelinisierten oder dünn myelinisierten Axonen), die Blutdruckschwankungen oder die Dehnung der Hohlorgane registrieren,
- **chemosensitive Sensoren,** die die CO_2-Konzentration des Blutes oder die Osmolarität und Glucosekonzentration im Darm registrieren und daher eine wichtige Rolle bei vegetativen Reflexen und somit für die Regelfunktionen des autonomen Nervensystems spielen.

Funktionelle Unterschiede Häufig werden die viszeralen Afferenzen in „sympathische" und „parasympathische" Afferenzen eingeteilt. Es ist aber sinnvoller, von diesen Afferenzen allgemein als viszeralen Afferenzen zu sprechen. Von den Brust- und Bauchorganen werden bewusste Empfindungen sowohl durch Vagusafferenzen als auch durch Afferenzen über Spinalnerven vermittelt. Ein bedeutender funktioneller Unterschied besteht darin, dass vagale Afferenzen keinen Schmerz, wohl aber Missempfindungen wie Übelkeit oder Hustenreiz auszulösen vermögen.

MERKE

Der Schmerz der Viszera wird ausschließlich durch Afferenzen über Spinalnerven ausgelöst.

Klinik Schmerzübertragung in Head-Zonen

Klinisch relevant ist, dass bei Erkrankung innerer Organe der Schmerz in charakteristische Hautareale, sog. Head-Zonen (➔ Kap. 3.2), übertragen wird. So strahlt der Schmerz eines Herzinfarkts typischerweise in die linke Thoraxhälfte und den linken Arm aus. Dieses Phänomen beruht darauf, dass die Afferenzen der Viszera und der korrespondierenden Hautareale aus demselben spinalen Segment stammen und gemeinsame spinale Neurone erregen.

Funktionsprinzipien

Entwicklung

Die Neurone in vegetativen Ganglien, im Nebennierenmark und im enterischen Nervensystem leiten sich ontogenetisch aus der Neuralleiste ab. Morphologie, Funktion und Transmitterphänotyp dieser Neurone werden zum großen Teil durch die Interaktion mit dem peripheren Zielgewebe determiniert. Das Wachstum der Neurone hängt in kritischen Perioden der ontogenetischen Entwicklung von der Versorgung mit neurotrophen Faktoren ab, von denen inzwischen mehrere bekannt sind. Ein solcher Faktor ist **NGF** (**N**erve **G**rowth **F**actor). Er wird von Zielorganen der sympathischen Neurone produziert, von den aussprossenden Nervenendigungen aufgenommen und durch den retrograden axonalen Transport der postganglionären Axone zum Zellkörper geschafft, wo er das Wachstum der Neurone steigert (s. a. ➔ Kap. 2.3.4). In der Ontogenese konkurrieren viele sympathische Neurone um diesen Faktor. Er fördert nur die Zellen in ihrem Wachstum, die eine bestimmte Menge durch ihre Nervenendigungen aufnehmen können und damit dem Zellkern signalisieren, dass sie einen ausreichenden Kontakt mit dem Zielgewebe hergestellt haben, während andere Neurone degenerieren.

Wahrscheinlich behalten trophische Faktoren, so auch der NGF, im erwachsenen Organismus die Fähigkeit, das Wachstum und die Transmittersynthese der sympathischen Neurone zu regulieren.

181 Text: Wachstumsfaktoren in Tierversuchen

Funktioneller Antagonismus von Sympathikus und Parasympathikus

Ergotrop und trophotrop Die Beobachtung, dass der Sympathikus in bedrohlichen Situationen, etwa bei Angst oder Wut, aktiviert wird, ermöglichte bereits Früh eine erste funk-

tionelle Deutung dieses Systems. Später wurde die Funktion des sympathischen Systems als ergotrop und die des parasympathischen als trophotrop gedeutet. Nach dieser Deutung ist der Sympathikus für die Leistungsanpassung („fight and flight"), der Parasympathikus für die Regenerationsfunktionen („rest and digest") des Organismus zuständig. Einige der in ➢ Abb. 18.2 zusammengefassten Funktionen mögen diese Deutung stützen: Werden z. B. die sympathischen Fasern des Herzens aktiviert, steigt die Schlagfrequenz, bei Erregung der parasympathischen Neurone nimmt sie ab. Da viele parasympathische und sympathische Neurone im Ruhezustand eine bestimmte spontane Entladungsfrequenz besitzen, stellen sich zwischen den antreibenden und abbremsenden Neuronen ein Gleichgewicht und eine daraus resultierende Schlagfrequenz des Herzens ein.

MERKE

Die Zunahme der Schlagfrequenz wird sowohl durch Steigerung der sympathischen als auch durch Drosselung der parasympathischen Aktivität erzielt.

Unter physiologischen Bedingungen werden beide Reaktionen eingesetzt, um die gewünschte Wirkung zu erzielen. Die Koordination der verschiedenen Teile des vegetativen Nervensystems geht von höheren Hirnzentren aus (Hypothalamus, limbisches System).

Funktionelle Inhomogenität Sympathikus und Parasympathikus sind funktionell inhomogene Systeme. So werden verschiedene Zielorgane des vegetativen Nervensystems durch Neurone versorgt, die sich bezüglich Funktion, Neurotransmitter und Rezeptoren am Erfolgsorgan voneinander unterscheiden. Ein Beispiel dafür sind die Schweißdrüsen und Hautgefäße, deren postganglionäre sympathische Innervierung dazu führt, dass Schweiß sezerniert (Sudomotoneurone) oder die Durchblutung der Haut vermindert wird (Vasokonstriktorneurone):

- Unter Indifferenzbedingungen entladen beide Neuronentypen spontan, was zu einer basalen Schweißsekretion (Perspiratio insensibilis) und einer mittleren Hautdurchblutung führt.
- Bei einer Wärmebelastung des Organismus wird die Aktivität von Sudomotoneuronen gesteigert (was zum Schwitzen führt), während gleichzeitig die Aktivität in den Vasokonstriktorneuronen abnimmt (was die Durchblutung der Haut steigert). Genau das umgekehrte Reaktionsmuster findet sich bei Kälteexposition. Verschiedene sympathische Systeme werden also entgegengesetzt (antagonistisch) aktiviert und gehemmt.
- Andererseits werden aber bei emotionalem Stress oder in einem Schockzustand beide Systeme auch gleichsinnig (synergistisch) aktiviert, was zu den allgemein bekannten kaltschweißigen Händen führt.

MERKE

Sympathikus und Parasympathikus können von übergeordneten Zentren des Hirns sowohl synergistisch als auch antagonistisch eingesetzt werden. Das Gleiche gilt auch für deren Teilsysteme.

Ganglionäre Organisation

In vegetativen Ganglien werden die Impulse von präganglionären Axonen auf „postganglionäre" Neurone übertragen (➢ Abb. 18.3). Dabei innerviert einerseits ein präganglionäres Neuron viele Ganglienzellen (Divergenz), und andererseits wird jede Ganglienzelle von mehreren präganglionären Axonen versorgt (Konvergenz). Divergenz und Konvergenz (s. a. ➢ Kap. 2.5) sind wichtige Verstärkungsmechanismen, um zentralnervöse Signale zu vervielfachen, zu vergrößern und in den postganglionären Zellen unterschiedliche präganglionäre Informationen zu verrechnen. Aus Tierexperimenten ist bekannt, dass das Ausmaß der Verarbeitung in verschiedenen Ganglien sehr unterschiedlich sein kann. Während die Ganglien des Sympathikus-Grenzstrangs eher einfache Umschaltstationen darstellen, ist die Integration von verschiedenen Einflüssen in den prävertebralen Ganglien des Bauchraums stärker ausgeprägt. Zudem unterliegen die synaptischen Verbindungen von präganglionären Axonen mit postganglionären Zellen selbst im erwachsenen Organismus einem ständigen Wandel. Wie oben erwähnt, ändern sich die Größe der Ganglienzellen, die Morphologie des Dendritenbaums und die darauf befindlichen Synapsen in Abhängigkeit von der Versorgung mit neurotrophen Faktoren. Diese Plastizität versetzt den Organismus in die Lage, angemessen auf eine Vergrößerung oder Verkleinerung der Zielgewebe zu reagieren.

MERKE

Divergenz und Konvergenz sind in den Grenzstrangganglien eher weniger, in den prävertebralen Ganglien des Bauchraums jedoch stärker ausgeprägt.

Neurotransmitter und Rezeptoren

Neurotransmitter

Die Neurone des peripheren vegetativen Nervensystems enthalten die Übertragungsstoffe Acetylcholin und Noradrenalin (➢ Abb. 18.4). Acetylcholinhaltige Neurone werden als **cholinerg** bezeichnet, Neurone, deren Übertragungsstoff Noradrenalin ist, als **adrenerg.**

Präganglionäre Neurone Die synaptische Übertragung vom 1. zum 2. Neuron in den vegetativen Ganglien ist sowohl im sympathischen als auch im parasympathischen Nervensystem cholinerg (➢ Abb. 18.4). In beiden Fällen wird von den präganglionären Neuronen Acetylcholin ausgeschüttet, das durch den synaptischen Spalt diffundiert, an nikotinische Acetylcholinrezeptoren der postsynaptischen Membran bindet und

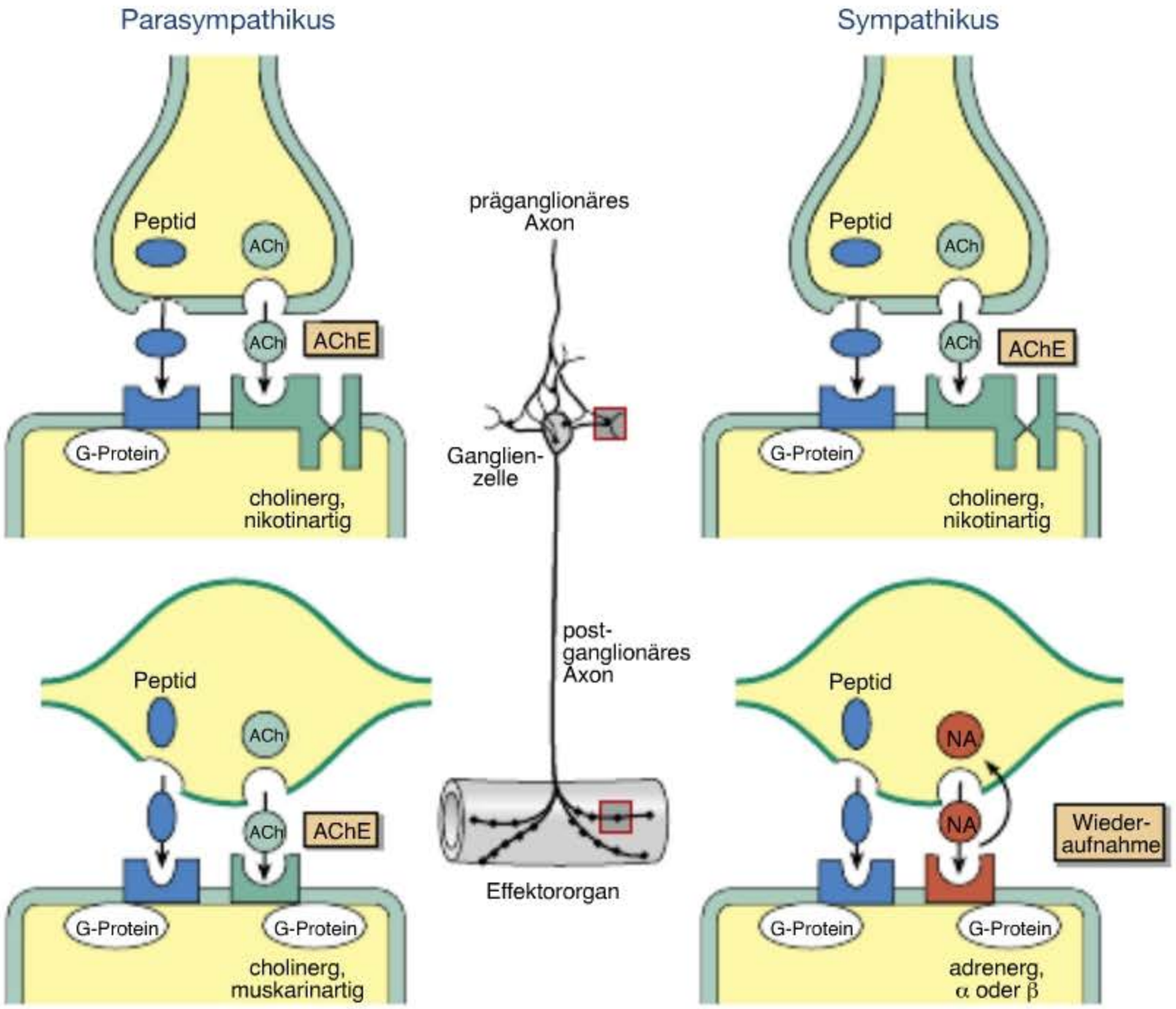


Abb. 18.4 Neurotransmittersysteme im autonomen Nervensystem. Im Parasympathikus (links) und Sympathikus (rechts) ist die Überträgersubstanz in den Ganglien Acetylcholin (ACh, oberer Bildteil). Acetylcholin bindet an nikotinempfindliche Rezeptoren und erregt Ganglienzellen. Die Transmitterwirkung wird durch das Enzym Acetylcholinesterase (AChE) unterbrochen. Im Parasympathikus ist der Transmitter, der die Erregung vom postganglionären Axon auf das Effektororgan überträgt, ebenfalls Acetylcholin (links unten). Im Gegensatz zur ganglionären Übertragung wird die Wirkung von Acetylcholin am Effektororgan über muskarinempfindliche Rezeptoren vermittelt. Im Sympathikus ist der wichtigste Neurotransmitter in den postganglionären Axonen das Noradrenalin (NA). Nach seiner Freisetzung wirkt es auch auf adrenerge Rezeptoren (vom α- oder β-Subtyp). Die Wirkung von Noradrenalin wird durch eine Wiederaufnahme in die Endauftreibung des postganglionären Axons beendet. Neben Acetylcholin und Noradrenalin, den klassischen Überträgersubstanzen im autonomen Nervensystem, sind in den meisten Neuronen auch Neuropeptide enthalten, die besonders bei hochfrequenter Entladung der Neurone freigesetzt werden.

durch die Aktivierung von Membrankanälen die Ganglienzellen erregt (s. u. und ➤ Kap. 2.4).

Postganglionäre Neurone In der Nähe der Zielorgane verzweigen sich die postganglionären Axone. Jedes Axon bildet viele charakteristische Auftreibungen aus, die als **Varikositäten** bezeichnet werden und in Vesikeln Neurotransmitter enthalten. Die parasympathischen postganglionären Axone, die mit den Zielorganen in Kontakt treten, setzen dabei Acetylcholin frei, die meisten sympathischen postganglionären Axone Noradrenalin.

MERKE

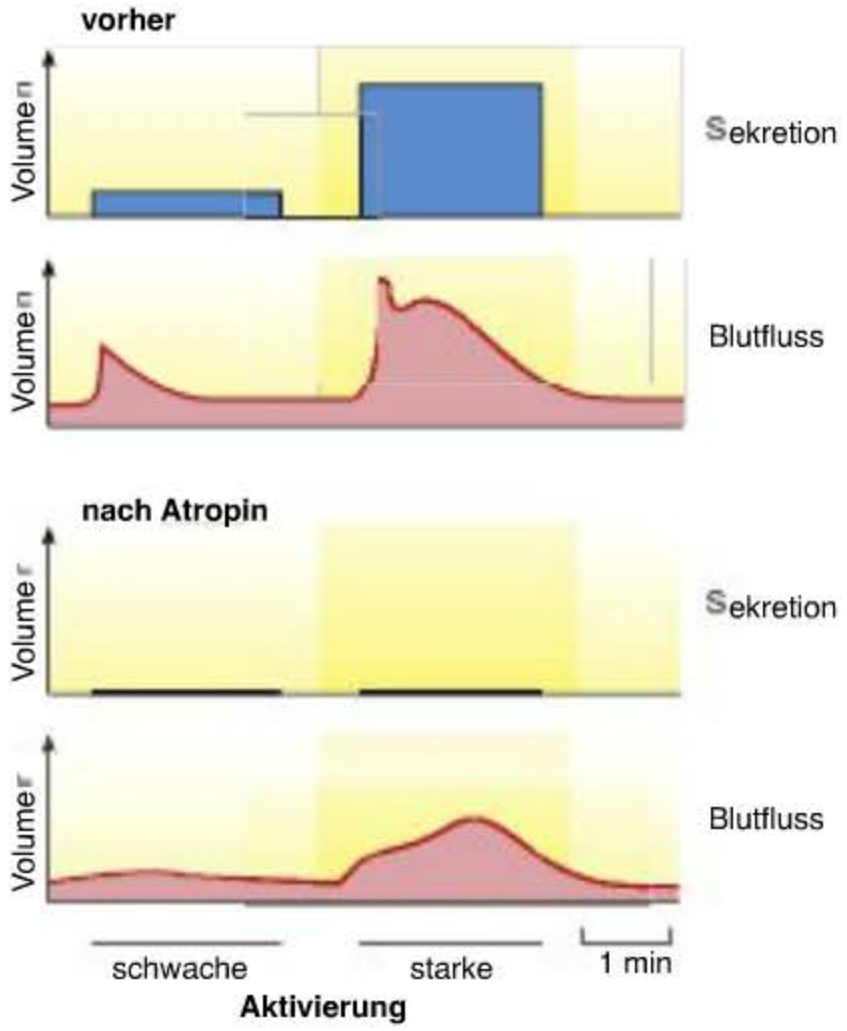
Pharmakologisch betrachtet besteht das parasympathische System aus einer Kette von 2 cholinergen Neuronen, während das sympathische Nervensystem überwiegend aus einer Kette von einem cholinergen und einem noradrenergen Neuron besteht.

Klinik Pharmaka mit Wirkung auf das vegetative Nervensystem

Das Verständnis der Neurotransmittersysteme des vegetativen Nervensystems ist klinisch relevant, da ihre Rezeptoren Angriffspunkte vieler Pharmaka sind. Man unterscheidet dabei Pharmaka, die die synaptische Übertragung imitieren (Agonisten), von solchen, die sie hemmen (Antagonisten). Oft wird dafür das Begriffspaar -mimetika und -lytika verwendet, z. B. Sympathomimetika und Sympatholytika.

Neuropeptide

Neuromodulatorische Wirkung Neben den als Transmittern bekannten Substanzen Acetylcholin und Noradrenalin synthetisieren die Neurone des vegetativen Nervensystems



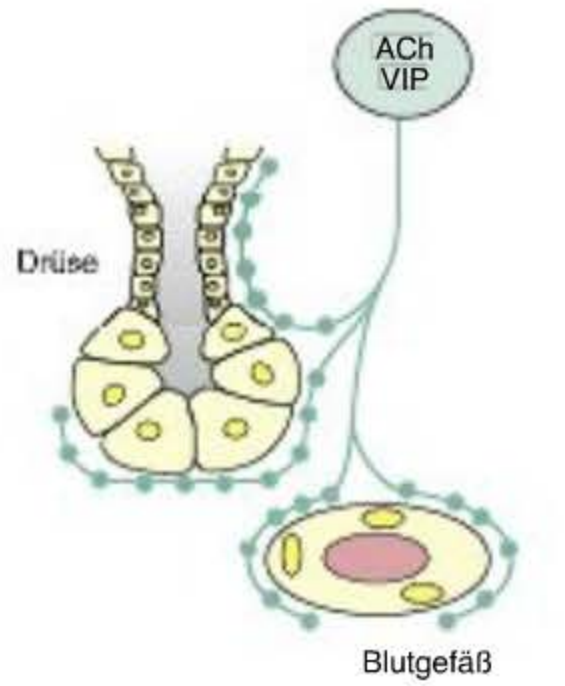


Abb. 18.5 Innervation der Speicheldrüsen durch Acetylcholin und Vasoactive Intestinal Polypeptide (VIP). Die parasympathischen Neurone, die die Speicheldrüsen innervieren, enthalten Acetylcholin und VIP. Die Aktivierung dieser Neurone (horizontale Striche unter den Koordinatensystemen) bewirkt, dass Sekretion und Durchblutung zunehmen. Die Sekretion wird durch die Blockade der muskarinempfindlichen Rezeptoren durch Atropin vollständig verhindert. Hingegen steigt die Durchblutung der Speicheldrüsen auch nach Atropin insbesondere bei hoher Entladungsfrequenz noch an, was durch VIP vermittelt wird [18.2].

verschiedene Neuropeptide (s. u.), die vom Zellkörper ebenfalls mit dem axoplasmatischen Transport in die Nervenendigungen transportiert und dort freigesetzt werden. Ihre Funktion ist allerdings erst teilweise aufgeklärt. Während die „klassischen" Transmitter Acetylcholin und Noradrenalin in wenigen Millisekunden eine kurz dauernde synaptische Übertragung bewirken, kann die Wirkung freigesetzter Neuropeptide viele Sekunden oder sogar Minuten anhalten. Ein weiterer Unterschied besteht wahrscheinlich darin, dass diese Peptide im Gegensatz zu Acetylcholin und Noradrenalin erst bei höheren Entladungsfrequenzen des Neurons ausgeschüttet werden. Dies legt die Vermutung nahe, dass Neuropeptide eine modulierende Wirkung auf die schnelle Informationsübertragung durch Noradrenalin und Acetylcholin haben. Man nennt solche modulierenden Substanzen, die an der Synapse zusammen mit dem Transmitter freigesetzt werden, auch **Neuromodulatoren.**

MERKE

Neuropeptide werden aus postganglionären Axonen erst bei relativ hoher Reizfrequenz – also nur bei besonderer Beanspruchung – freigesetzt. Sie modulieren vermutlich die schnelle Informationsübertragung durch Acetylcholin und Noradrenalin.

Neuropeptid Y Das Neuropeptid Y (NPY) ist zusammen mit Noradrenalin in vielen sympathischen Neuronen, die Blutgefäße innervieren, nachzuweisen. Es hat eine lang dauernde, vasokonstriktorische Wirkung.

VIP In den postganglionären Neuronen des Parasympathikus ist häufig Acetylcholin gemeinsam mit dem Vasoactive Intestinal Polypeptide (VIP) lokalisiert, das bei der Steuerung der Speichelsekretion mitwirkt. Diese Mitwirkung lässt sich nachweisen, wenn die muskarinergen Rezeptoren durch Atropin (s. u.) blockiert werden (➤ Abb. 18.5). Außerdem kann VIP die Affinität des muskarinempfindlichen Rezeptors für Acetylcholin steigern, sodass auch über diesen Weg eine Modulation möglich ist.

Rezeptoren und postsynaptische Strukturen

Rezeptortypen Bei der ganglionären Übertragung wird die Wirkung von Acetylcholin über nikotinempfindliche Rezeptoren vermittelt, und zwar sowohl am Sympathikus als auch am Parasympathikus. Bei der postganglionären Übertragung ist die Rezeptorsituation am Effektororgan komplexer: Die Wirkung von Acetylcholin im parasympathischen System wird über muskarinempfindliche Rezeptoren vermittelt, die Wirkung von Noradrenalin im sympathischen System über α- oder β-Rezeptoren (➤ Abb. 18.4).

Postsynaptische Strukturen An den Membranen von Effektorzellen des vegetativen Nervensystems existieren keine klar abgegrenzten synaptischen Strukturen, die mit denen an der

neuromuskulären Endplatte vergleichbar wären. Auch die Distanz zwischen präsynaptischer Membran und Effektorzelle ist variabel. Eine diffusere Freisetzung bewirkt, dass der Transmitter nicht nur an unmittelbar benachbarten Membranabschnitten wirkt.

Weiterhin ist die unterschiedliche Struktur der Zielorgane ein wichtiger Faktor für die Wirkungsweise der Transmitter. Die glatten Muskelzellen sind durch Gap Junctions untereinander elektrisch gekoppelt, sodass sich eine Erregung elektrotonisch oder durch Aktionspotenziale über viele Zellen fortsetzen kann. So ist zu erklären, dass ein Verband aus glatten Muskelzellen einheitlich reagieren kann, obwohl die postganglionären Zellen nicht jede Effektorzelle direkt kontaktieren.

Acetylcholinrezeptoren Die nikotinischen und muskarinischen Rezeptoren für Acetylcholin unterscheiden sich grundlegend in ihren zellphysiologischen Eigenschaften. Nikotinempfindliche Acetylcholinrezeptoren öffnen für wenige Millisekunden Ionenkanäle. Molekular handelt es sich dabei um einen Rezeptor-Kanal-Komplex, um einen **ionotropen Rezeptor.** Im Gegensatz dazu setzen die aktivierten muskarinempfindlichen Rezeptoren über G-Proteine eine komplizierte biochemische Kaskade von Second-Messenger-Systemen in Gang (➤ Kap. 2.4), deren Effekt letztlich auch darin bestehen kann, die Leitfähigkeit von Ionenkanälen zu verändern.

Adrenerge Rezeptoren Bei den adrenergen Rezeptoren unterscheidet man α- und β-Rezeptoren, die jeweils noch mindestens 2 Subtypen haben. Ihre Wirkung wird über Second Messenger vermittelt.

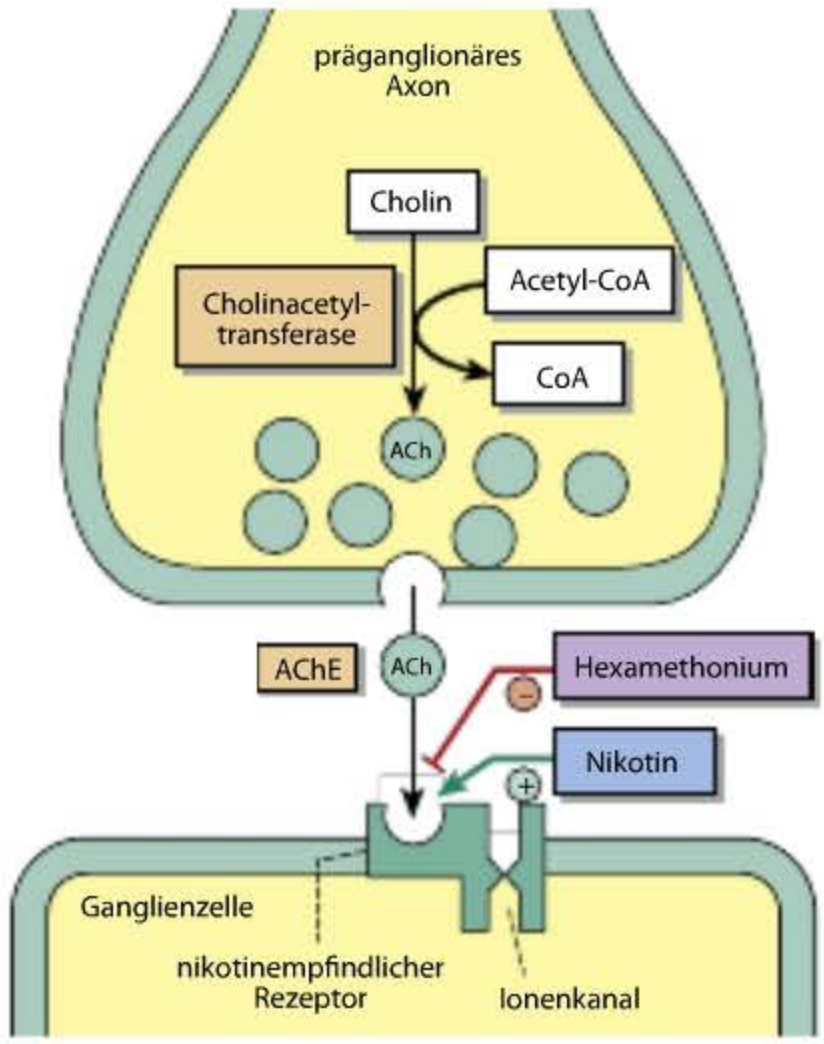


Abb. 18.6 Ganglionäre Übertragung (Schema). Bei Erregung des präganglionären Axons wird Acetylcholin (ACh) aus den Vesikeln in den synaptischen Spalt freigesetzt. An Ganglienzellen bindet ACh an nikotinempfindliche Acetylcholinrezeptoren, öffnet dadurch Ionenkanäle und bewirkt eine Erregung der Ganglienzelle. Die Wirkung von ACh wird durch Acetylcholinesterase (AChE) unterbrochen, die das Molekül in Acetat und Cholin spaltet. An den Acetylcholinrezeptoren der Ganglienzelle ist Nikotin ein Agonist und Hexamethonium ein Antagonist (Ganglienblocker). CoA = Coenzym A.

Ganglionäre Übertragung

Acetylcholin

Acetylcholin ist im sympathischen wie auch im parasympathischen Nervensystem der Transmitter der ganglionären Übertragung (➤ Abb. 18.6). Die synaptische Übertragung in den Ganglien hat viel Ähnlichkeit mit den Übertragungsmechanismen an der neuromuskulären Endplatte der Skelettmuskulatur: Acetylcholin aktiviert bestimmte Rezeptoren an der postsynaptischen Membran, die bewirken, dass sich Membrankanäle für wenige Millisekunden öffnen und somit Kationen (v. a. Natrium) in die Ganglienzellen einströmen. Dieser Kationeneinwärtsstrom bewirkt ein **e**rregendes **p**ostsynaptisches **P**otenzial (EPSP), und bei ausreichender Depolarisation der Zelle kann ein Aktionspotenzial entstehen (➤ Kap. 2.2 und ➤ Kap. 2.4).

Rezeptoren

Da Nikotin an diesen Synapsen als Agonist wirkt, spricht man von einer nikotinergen oder nikotinartigen Übertragung und bezeichnet die Rezeptoren als nikotinempfindliche Acetylcholinrezeptoren. Solche nikotinempfindlichen Acetylcholinrezeptoren gibt es auch an der neuromuskulären Endplatte (➤ Kap. 4.2.2), dort sind die Rezeptoren aber molekular anders strukturiert als an der Ganglienzelle.

Klinik **Membranrezeptoren im vegetativen Nervensystem**
Die Rezeptoren im vegetativen Nervensystem werden von den Pharmakologen in Klassen eingeteilt. Traditionell beruhte diese Einteilung auf der Wirkung von Agonisten und Antagonisten an Organen, die vom vegetativen Nervensystem innerviert werden. Bei manchen Rezeptoren wirkt zwar derselbe Agonist, aber verschiedene Antagonisten. So kann z. B. die nikotinische Wirkung an der motorischen Endplatte durch **Curare** antagonisiert werden (➤ Kap. 4.2.2), während Curare die nikotinische Übertragung an vegetativen Ganglien nicht beeinflusst. Umgekehrt kann z. B. **Hexamethonium** in vegetativen Ganglien als Antagonist der synaptischen Übertragung wirken, während es an der neuromuskulären Endplatte unwirksam ist. Man unterscheidet daher zwischen nikotinischen Rezeptortypen N_M an den motorischen Endplatten des Skelettmuskels und N_N an den vegetativen Ganglienzellen. Durch Klonierung, also molekularbiologische Identifizierung der Rezeptorproteine, stellte sich heraus, dass an vielen Organen in den Zellmem-

branen unterschiedliche Subtypen von Rezeptoren existieren, die ähnliche Effekte vermitteln, aber eine unterschiedliche molekulare Struktur haben.

Postganglionäre parasympathische Übertragung

Acetylcholin

Die parasympathischen postganglionären Neurone sind cholinerg (➔ Abb. 18.7). In diesen Neuronen wird mithilfe des Enzyms Cholinacetyltransferase Acetylcholin synthetisiert und in Vesikeln der Varikositäten gespeichert. Bei Depolarisation des Axons können diese Vesikel mit der Axonmembran verschmelzen und Acetylcholin freisetzen. Unter physiologischen Bedingungen wird Acetylcholin durch die Acetylcholinesterase sehr rasch gespalten, wodurch seine Wirkung am Rezeptor beendet wird.

Rezeptoren

Muskarinrezeptortypen Die Acetylcholinrezeptoren an den Effektorzellen sind muskarinempfindlich, d. h., der Rezeptor wird auch durch Muskarin, ein Gift des Fliegenpilzes, aktiviert. Pharmakologisch unterscheidet man heute mindestens 5 Subtypen von muskarinischen Rezeptoren, die zwar alle über G-Proteine wirken, aber zu recht unterschiedlichen Second-Messenger-Prozessen führen (➔ Abb. 18.7). Wird z. B. der M_2-Rezeptor am Sinusknoten aktiviert, führt dies zu einer Herabsetzung der cAMP-Synthese über ein G_i-Protein. Dazu verbindet sich der aktivierte Rezeptorkomplex mit G-Proteinen in der Zellmembran, die durch Umwandlung von Guanosintriphosphat (GTP) zu Guanosindiphosphat (GDP) in einen aktiven Zustand gelangen können. Aktivierte G-Proteine können hemmende (G_i) oder stimulierende (G_s) Eigenschaften haben. An den Schrittmacherzellen des Herzens wird unter dem Einfluss der α_i-Untereinheit des G-Proteins die Adenylatcyclase gehemmt, während die β/γ-Untereinheit die Leitfähigkeit eines bestimmten Typs von Kaliumkanälen erhöht, wodurch die Spontandepolarisation der Zellen verzögert wird (s. a. ➔ Kap. 2.1 und ➔ Kap. 8.2). Die Aktivierung der M_1- und M_3-Rezeptoren z. B. im Magen erhöht über ein G-Protein das freie zytoplasmatische Calcium.

Klinik **Subtypen des muskarinischen Rezeptors**
Für die Subtypen des muskarinischen Rezeptors konnten selektive Liganden entwickelt werden, die am Sinusknoten die Herzfrequenz verlangsamen, aber die Magensaftproduktion nicht beeinflussen und umgekehrt. Ein Beispiel ist Pirenzepin, das besonders stark die M-Rezeptoren im Magen und damit die Salzsäuresekretion hemmt, ohne größere Nebenwirkungen am Herzen zu entfalten.

Einflussmöglichkeiten Der physiologische Ablauf der parasympathischen Übertragung kann durch verschiedene Substanzen beeinflusst werden:

- Neben dem Muskarin, das medizinisch keine Bedeutung besitzt, wurden verschiedene **Pharmaka** entwickelt, die relativ spezifisch die Wirkung des Acetylcholins an diesen Rezeptoren imitieren.
- Andererseits wird die Wirkung von Acetylcholin an diesem Rezeptortyp durch **Atropin,** das Gift der Tollkirsche, blockiert. Da Atropin an den muskarinergen Rezeptoren der Effektorzellen bindet, verdrängt es Acetylcholin oder dessen Agonisten (z. B. Muskarin) aus diesen Bindungen. Es ist ein kompetitiver Antagonist. Auf nikotinempfindliche Rezeptoren wirkt diese Substanz hingegen nicht.
- Substanzen wie das **Physostigmin** hemmen die Acetylcholinesterase und verzögern somit den Abbau von Acetylcholin. Damit können sie indirekt eine parasympathische Wirkung verstärken. Diese Acetylcholinesterasehemmer greifen zwar auch an nikotinartigen Synapsen der vegetativen Ganglien und an der neuromuskulären Endplatte an, die Wirkung an den postganglionären cholinergen Neuronen steht aber im Vordergrund.

MERKE
Atropin ist kompetitiver Antagonist von Acetylcholin am postganglionären parasympathischen Neuron.

Postganglionäre sympathische Übertragung

Noradrenalin ist der Neurotransmitter der meisten postganglionären Axone des Sympathikus (➔ Abb. 18.8). Die Zellen des Nebennierenmarks geben vor allem Adrenalin in den Blutkreislauf ab. Beide Substanzen haben eine ähnliche chemische Struktur und werden als **Catecholamine** bezeichnet.

MERKE
Eine Ausnahme unter den postganglionären Neuronen des Sympathikus bilden Sudomotoneurone zu den Schweißdrüsen, die cholinerg sind.
Dabei ist die Übertragung von den Axonen auf die Drüsenzelle muskarinerg. Deshalb verhalten sich diese Neurone in ihren pharmakologischen Eigenschaften wie postganglionäre parasympathische Neurone.

Tierexperimentell ist gut belegt, dass die Schweißdrüsen in der Ontogenese eine Substanz abgeben, die bewirkt, dass die ursprünglich adrenergen Neurone einen cholinergen Transmitterphänotyp annehmen. Dieses Beispiel zeigt erneut, dass wichtige Funktionen von postganglionären Neuronen des vegetativen Nervensystems durch eine Interaktion mit dem Zielgewebe determiniert werden.

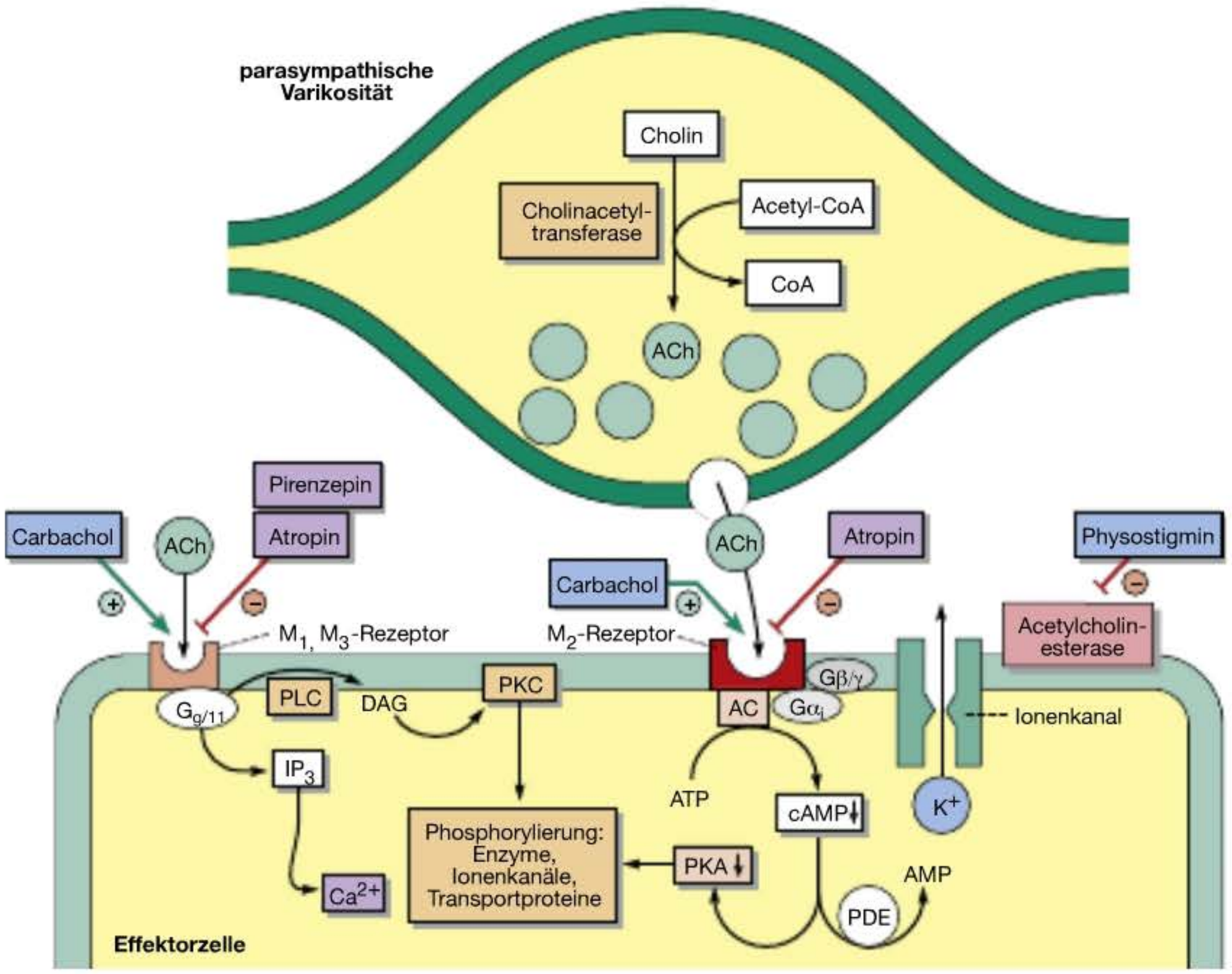


Abb. 18.7 Postganglionäre muskarinerge Übertragung. An der Effektorzelle bindet Acetylcholin (ACh) an muskarinempfindliche Acetylcholinrezeptoren. Nach Reizung von M_1-Rezeptoren und Aktivierung eines $G_{q/11}$-Proteins werden durch die Phospholipase C aus Phosphoinositoldiphosphat (PIP_2) Diacylglycerol (DAG) und Inositoltriphosphat gebildet (IP_3), das die Proteinkinase C (PKC) aktiviert bzw. Ca^{2+} aus dem endoplasmatischen Retikulum freisetzt. Der M_2-Rezeptor kann einerseits über die α_i-Untereinheit inhibitorischer G_i-Proteine die Aktivität der Adenylatcyclase (AC) hemmen, die cAMP-Konzentration verringern und die Aktivität der Proteinkinase A (PKA) herabsetzen. Besonders am Herzen kann über die β/γ-Untereinheiten der G-Proteine auch direkt die Leitfähigkeit von Kaliumkanälen erhöht werden. Die Wirkung von Acetylcholin wird durch Acetylcholinesterase unterbrochen, die das Molekül in Acetat und Cholin spaltet. Wird das Enzym durch Physostigmin gehemmt, nimmt damit die Wirkung von Acetylcholin indirekt zu. Eine agonistische Wirkung besitzt Carbachol, das von der Acetylcholinesterase nur langsam gespalten werden kann. Atropin wirkt an allen muskarinempfindlichen Rezeptoren antagonistisch, während Pirenzepin selektiv den M_1-Rezeptor blockt. PDE = Phosphodiesterase, CoA = Coenzym A.

Noradrenalin

Synthese Noradrenalin wird in den Varikositäten der **postganglionären Fasern** über mehrere Zwischenschritte aus der Aminosäure Tyrosin synthetisiert (➤ Abb. 18.8). Das geschwindigkeitsbestimmende Enzym dieser Reaktion ist die Tyrosinhydroxylase, deren Aktivität durch Depolarisation der Zelle und durch NGF gesteigert werden kann. Diese Regulationsmechanismen tragen dazu bei, die Transmittersynthese an den Aktivitätszustand der Neurone anzupassen. In den Zellen des **Nebennierenmarks** wird zunächst derselbe Syntheseweg beschritten, aber anschließend wird in den meisten Zellen durch ein weiteres Enzym, nämlich die Phenylethanolamin-N-Methyltransferase (PNMT), Noradrenalin in Adrenalin umgewandelt.

Freisetzung In den postganglionären Neuronen wird Noradrenalin zusammen mit ATP in Vesikeln der Varikositäten gespeichert und bei Depolarisation aus der Zelle freigesetzt. Nach seiner Freisetzung bindet sich das Noradrenalin an Catecholaminrezeptoren (adrenerge Rezeptoren, Adrenozeptoren) in den Zellmembranen der Zielorgane.

Wiederaufnahme Noradrenalin wird – im Gegensatz zur enzymatischen Unterbrechung der Acetylcholinwirkung an cholinergen Synapsen – durch einen bestimmten Transportmechanismus wieder in die Varikosität aufgenommen (Re-Uptake). Die Wiederaufnahme von Noradrenalin beseitigt den größten Teil des freigesetzten Transmitters. Der Rest wird entweder von den Effektorzellen aufgenommen oder gelangt mit dem Blutstrom in die Leber, wo er abgebaut wird.

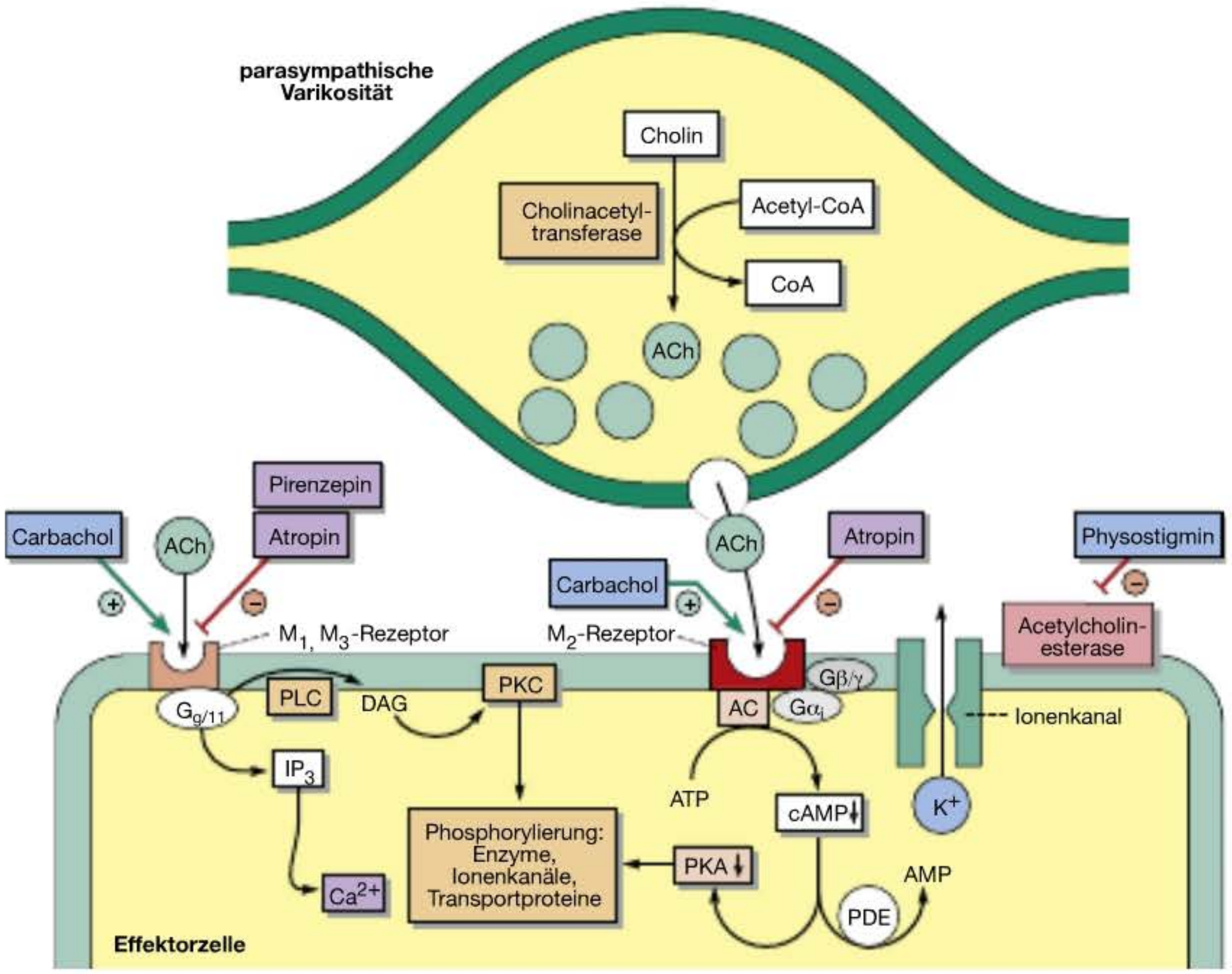


Abb. 18.7 Postganglionäre muskarinerge Übertragung. An der Effektorzelle bindet Acetylcholin (ACh) an muskarinempfindliche Acetylcholinrezeptoren. Nach Reizung von M_1-Rezeptoren und Aktivierung eines $G_{q/11}$-Proteins werden durch die Phospholipase C aus Phosphoinositoldiphosphat (PIP_2) Diacylglycerol (DAG) und Inositoltriphosphat gebildet (IP_3), das die Proteinkinase C (PKC) aktiviert bzw. Ca^{2+} aus dem endoplasmatischen Retikulum freisetzt. Der M_2-Rezeptor kann einerseits über die α_i-Untereinheit inhibitorischer G_i-Proteine die Aktivität der Adenylatcyclase (AC) hemmen, die cAMP-Konzentration verringern und die Aktivität der Proteinkinase A (PKA) herabsetzen. Besonders am Herzen kann über die β/γ-Untereinheiten der G-Proteine auch direkt die Leitfähigkeit von Kaliumkanälen erhöht werden. Die Wirkung von Acetylcholin wird durch Acetylcholinesterase unterbrochen, die das Molekül in Acetat und Cholin spaltet. Wird das Enzym durch Physostigmin gehemmt, nimmt damit die Wirkung von Acetylcholin indirekt zu. Eine agonistische Wirkung besitzt Carbachol, das von der Acetylcholinesterase nur langsam gespalten werden kann. Atropin wirkt an allen muskarinempfindlichen Rezeptoren antagonistisch, während Pirenzepin selektiv den M_1-Rezeptor blockt. PDE = Phosphodiesterase, CoA = Coenzym A.

Noradrenalin

Synthese Noradrenalin wird in den Varikositäten der **postganglionären Fasern** über mehrere Zwischenschritte aus der Aminosäure Tyrosin synthetisiert (➤ Abb. 18.8). Das geschwindigkeitsbestimmende Enzym dieser Reaktion ist die Tyrosinhydroxylase, deren Aktivität durch Depolarisation der Zelle und durch NGF gesteigert werden kann. Diese Regulationsmechanismen tragen dazu bei, die Transmittersynthese an den Aktivitätszustand der Neurone anzupassen. In den Zellen des **Nebennierenmarks** wird zunächst derselbe Syntheseweg beschritten, aber anschließend wird in den meisten Zellen durch ein weiteres Enzym, nämlich die Phenylethanolamin-N-Methyltransferase (PNMT), Noradrenalin in Adrenalin umgewandelt.

Freisetzung In den postganglionären Neuronen wird Noradrenalin zusammen mit ATP in Vesikeln der Varikositäten gespeichert und bei Depolarisation aus der Zelle freigesetzt. Nach seiner Freisetzung bindet sich das Noradrenalin an Catecholaminrezeptoren (adrenerge Rezeptoren, Adrenozeptoren) in den Zellmembranen der Zielorgane.

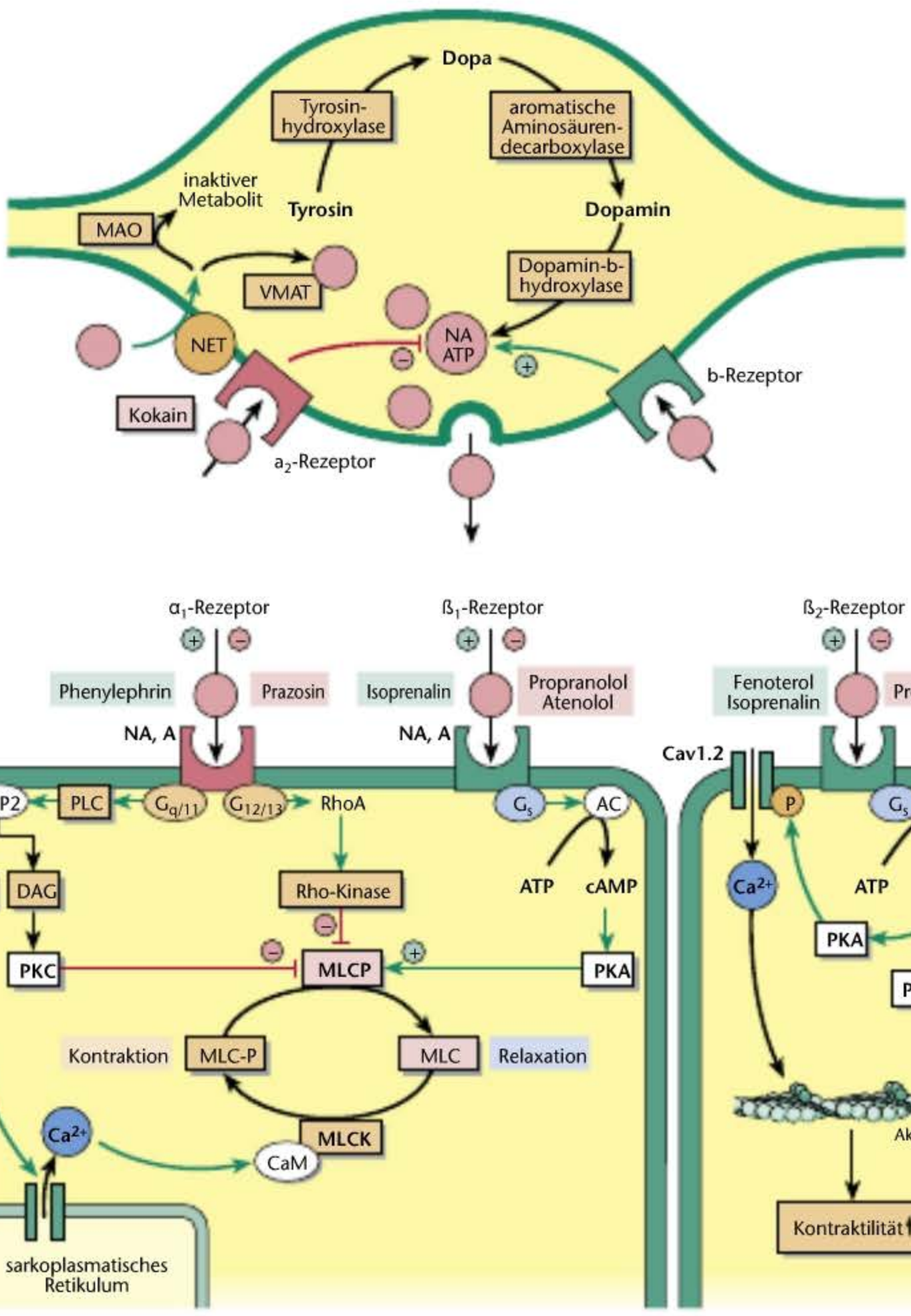
Wiederaufnahme Noradrenalin wird – im Gegensatz zur enzymatischen Unterbrechung der Acetylcholinwirkung an cholinergen Synapsen – durch einen bestimmten Transportmechanismus wieder in die Varikosität aufgenommen (Re-Uptake). Die Wiederaufnahme von Noradrenalin beseitigt den größten Teil des freigesetzten Transmitters. Der Rest wird entweder von den Effektorzellen aufgenommen oder gelangt mit dem Blutstrom in die Leber, wo er abgebaut wird.

Lipolyse gesteigert, um dem Organismus für seine Aktivierung ausreichend Energie zur Verfügung zu stellen (➤ Abb. 18.2).

Autonome Kerngebiete des Gehirns

Lange Zeit war man der Ansicht, dass die präganglionären Neurone des Sympathikus von einem „Kreislaufzentrum" in der Medulla oblongata gesteuert würden, das von Afferenzen aus viszeralen Nerven und von Projektionen aus höheren Hirnregionen beeinflusst wird. Dieses Konzept eines einheitlichen vegetativen Zentrums im Hirnstamm wurde zugunsten der Vorstellung einer Kontrolle der präganglionären Neurone durch viele Hirnstrukturen aufgegeben.

Sympathikus Direkte Projektionen zu den präganglionären Neuronen des Sympathikus stammen aus der Neuronengruppe „A5", den Raphekernen und der rostralen ventrolateralen Medulla, aber auch aus dem Hypothalamus. Diese Neurone ent-



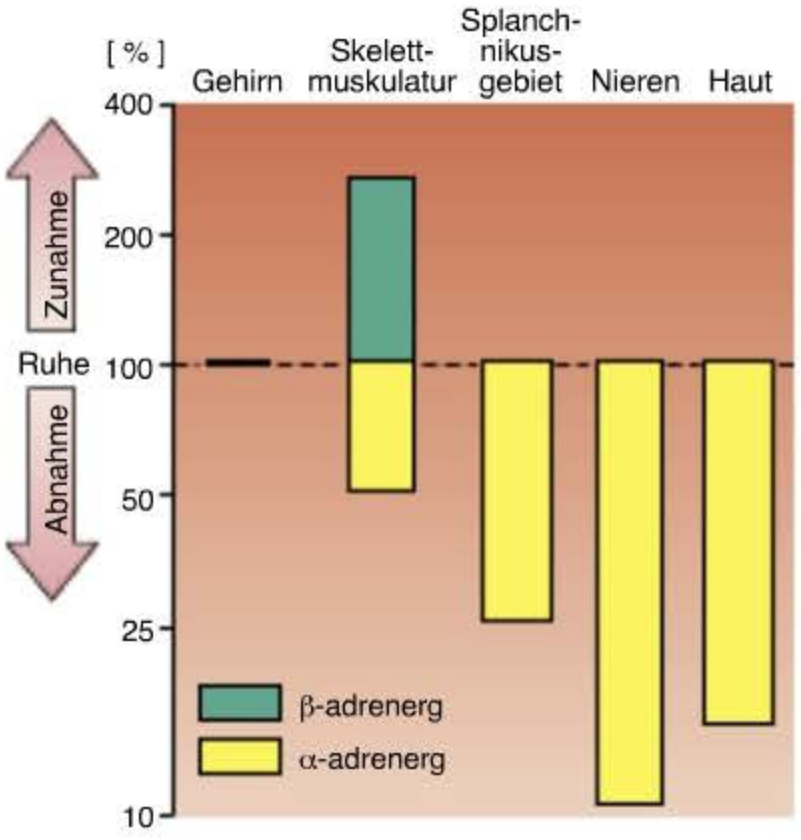


Abb. 18.9 Relative Bedeutung von α- oder β-adrenerger Übertragung für die Durchblutung in unterschiedlichen Organgebieten. Die Säulen zeigen die maximal mögliche Abweichung von der Ruhedurchblutung an, die mit 100% angegeben wurde. Werte < 100 bedeuten eine Durchblutungsabnahme durch α-adrenerge Vasokonstriktion, Werte > 100 eine Durchblutungszunahme durch β-adrenerge Vasodilatation.

halten eine ganze Reihe von Übertragungsstoffen und setzen sie frei (➤ Abb. 18.10):

- Noradrenalin in der A5-Neuronen-Gruppe,
- Serotonin in den Raphekernen,
- Noradrenalin und Adrenalin in den Zellgruppen A1 und C1 der ventrolateralen Medulla oblongata.

Die Kenntnis dieser Übertragungsstoffe ist wichtig für das Verständnis der pharmakologischen Beeinflussung der zentralnervösen Anteile des vegetativen Nervensystems.

Parasympathikus Die präganglionären Neurone des kranialen Parasympathikus finden sich im dorsalen Vaguskern und Nucleus ambiguus, in den Nuclei salivatorii und im Nucleus Edinger-Westphal. Sie erhalten ebenfalls vielfältige synaptische Kontakte aus denselben und aus anderen Neuronengruppen.

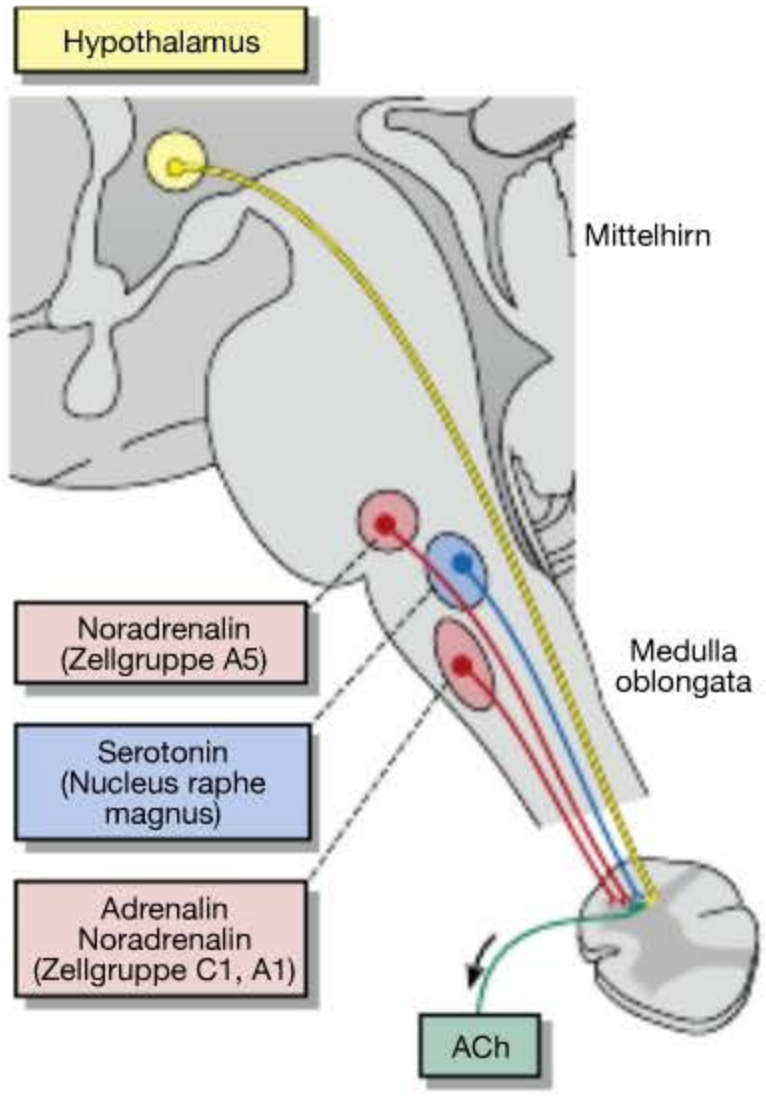


Abb. 18.10 Supraspinale Kontrolle des Sympathikus. Die sympathischen präganglionären Neurone unterliegen einer absteigenden Kontrolle durch Zellgruppen in der Medulla oblongata, dem Mittelhirn und dem Hypothalamus. Die Zellgruppen, die Adrenalin und Noradrenalin enthalten, werden als rostrale ventrolaterale Medulla zusammengefasst. Die Neuronengruppen A1, A5 und C1 werden im Text erläutert.

Einflüsse der Medulla oblongata

Pressor- und Depressor-Areal Der ventrolaterale Teil der Medulla oblongata ist keine homogene Region. Von ihm gehen viele Axone aus, die an präganglionären sympathischen Neuronen enden (➤ Abb. 18.10). Der rostrale Teil, in dem auch die Adrenalin enthaltende Zellgruppe „C1" liegt, wird **medulläres Pressor-Areal** genannt. Eine etwas weiter kaudal gelegene Region, die die Noradrenalin enthaltende Zellgruppe

Abb. 18.8 Postganglionäre adrenerge Übertragung. Nach der Synthese wird Noradrenalin (NA) zusammen mit ATP in Vesikeln gespeichert. Nach Aktivierung von α_1-Rezeptoren durch NA werden nach Aktivierung eines $G_{q/11}$-Proteins durch die Phospholipase C (PLC) aus Phosphoinositoldiphosphat (PIP_2) Diacylglycerol (DAG) und Inositoltriphosphat gebildet (IP_3), das die Proteinkinase C (PKC) aktiviert bzw. Ca^{2+} aus dem endoplasmatischen Retikulum freisetzt. Dadurch wird bei gleichzeitiger Hemmung der Myosin-leichte-Ketten-Phosphatase (MLCP) die glatte Muskelzelle zur Kontraktion gebracht. Aktivierung eines alternativen $G_{12/13}$-Proteins durch denselben Rezeptor unterstützt diesen Prozess durch Aktivierung von Rho und Rho-Kinase. β-Rezeptoren werden durch Adrenalin (A) und mit geringerer Affinität durch Noradrenalin aktiviert und erhöhen über stimulierende G-Proteine (α_s) die Aktivität der Adenylatcyclase (AC), die cAMP-Konzentration und die Aktivität der Proteinkinase A (PKA). In glatten Muskelzellen wird durch Aktivierung der Myosin-leichte-Ketten-Phosphatase (MLCP) eine Relaxation erreicht. An der quergestreiften Herzmuskelzelle (rechts) führt die Akivierung von β_1-Rezeptoren über denselben Signalweg und Phosphorylierung von spannungsaktivierten Calciumkanälen (DHP-Rezeptoren vom Typ Ca_v 1.2) zur Steigerung der Kontraktilität (positiv inotrope Wirkung). Im Sinusknoten bindet cAMP an den Schrittmacherkanal (HCN) und steigert die Spontandepolarisation und damit die Entladungsfrequenz (positiv chronotrope Wirkung). Die Wirkung von Noradrenalin wird durch die Wiederaufnahme – zum größten Teil durch einen vesikulären Transporter (VMAT) – in die präsynaptische Varikosität beendet. Wird der neuronale Noradrenalintransporter (NET) durch Kokain gehemmt, nimmt die Wirkung von Noradrenalin indirekt zu. Auch präsynaptisch gibt es Rezeptoren für Noradrenalin und Adrenalin. Über die präsynaptischen α_2-Rezeptoren wird die Freisetzung von Noradrenalin gehemmt (Autorezeptoren). Die Aktivierung der β-Rezeptoren hat eine fördernde Wirkung auf die Freisetzung von Noradrenalin aus den präsynaptischen Vesikeln. Agonistisch wirken am α_1-Rezeptor Phenylephrin, an β-Rezeptoren Isoprenalin und selektiv am β_2-Rezeptor Fenoterol. Antagonistisch wirken am α_1-Rezeptor Prazosin, an β-Rezeptoren Propranolol und selektiv am β_1-Rezeptor das Atenolol. PDE = Phosphodiesterase, MAO = Monoaminooxidase.

„A1" mit einschließt, wird auch als **medulläres Depressor-Areal** bezeichnet.

Die umschriebene Aktivierung von Neuronen dieser beiden Regionen löst bei Versuchstieren einen Blutdruckanstieg bzw. -abfall aus.

Einflüsse von Barosensoren Vor allem im rostralen Teil der ventrolateralen Medulla fanden sich Neurone mit pulssynchroner Aktivität, welche durch Einflüsse von Barosensoren ausgelöst wird (s. a. ➢ Kap. 8.3.3). Offenbar beeinflussen Neurone, die zu präganglionären Sympathikusneuronen projizieren, vor allem Vasokonstriktorneurone der Skelettmuskulatur und induzieren dadurch in den postganglionären Axonen dieses Systems pulssynchrone Entladungen. Dieser Barosensor-Input ist aber nur ein Beispiel für die vielfältigen Einflüsse viszeraler Afferenzen auf die vegetative Aktivität.

Einflüsse von kardiovaskulären Afferenzen Viszerale Afferenzen beeinflussen die vegetative Steuerung des kardiovaskulären Systems (➢ Abb. 18.11): Axone von Barosensoren, Dehnungsrezeptoren vom Herzen und von den Lungen enden im Nucleus solitarius, während nozizeptive Afferenzen durch die thorakalen Hinterwurzeln ins Rückenmark eintreten. Diese Afferenzen beeinflussen über Interneurone die oben besprochenen Zellgruppen in der rostralen ventrolateralen Medulla, die wiederum die präganglionären Sympathikusneurone im Rückenmark innervieren. Außerdem sind diese Afferenzen mit den parasympathischen Neuronen im dorsalen Vaguskern verbunden. Die über diese Strukturen vermittelten Reflexe werden im nächsten Abschnitt besprochen.

MERKE

Die medullären Neuronengruppen tragen zur tonischen Aktivierung der sympathischen kardiovaskulären Efferenzen bei. Ihre Aktivität wird durch endogene Rhythmen (s. u.) und durch Afferenzen wie z. B. die Barosensorafferenzen beeinflusst.

Die tonische Aktivität der präganglionären sympathischen Neurone ist allerdings nicht ausschließlich vom Hirnstamm abhängig, auch spinale Afferenzen und Interneurone tragen dazu bei.

Supramedulläre Einflüsse

Emotionen sind mit Reaktionen des vegetativen Nervensystems verbunden: Man schwitzt vor Angst, die Herzfrequenz erhöht sich, und die Haare stehen zu Berge. Es liegt daher nahe, dass die Hirnregionen, die Emotionen steuern, auch das vegetative Nervensystem beeinflussen.

182 Text: Untersuchung von Hirnregionen

Abwehrverhalten Bei elektrischer Reizung bestimmter Hirnregionen entwickeln Katzen ein Verhalten, als ob sie von einem Hund bedroht würden: Sie ducken sich und legen die Ohren zurück. Die Reißzähne werden freigelegt, die Pupillen erweitern sich, und die Nackenhaare stellen sich auf. Dieses stereotype

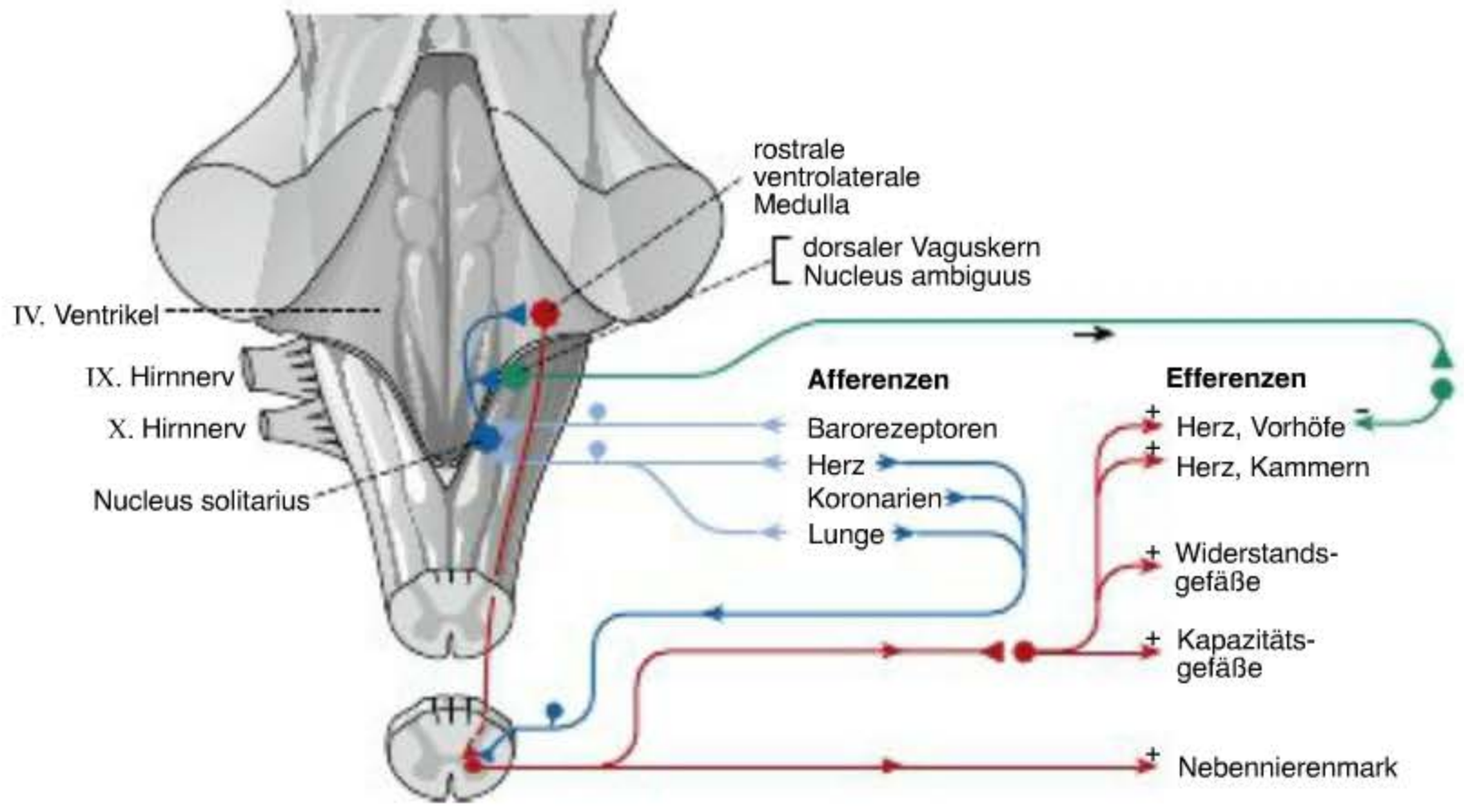


Abb. 18.11 Wichtige neuronale Verbindungen der Kreislaufregulation. Parasympathische (grün) und sympathische (rot) Neurone bilden den efferenten Schenkel wichtiger Kreislaufreflexe. Während parasympathische Efferenzen nur die Vorhöfe des Herzens innervieren, sind wichtige Angriffspunkte sympathischer Efferenzen das Herz, die Widerstandsgefäße, Kapazitätsgefäße und das Nebennierenmark. Die Aktivität dieser Neurone unterliegt einer vielfältigen afferenten Kontrolle. Einerseits projizieren Afferenzen über den N. vagus und N. glossopharyngeus (hellblau) zum Nucleus solitarius des Hirnstamms, andererseits verlaufen afferente Neurone, die Herz, Lunge und Koronarien innervieren, entlang den sympathischen Nerven zum Rückenmark (dunkelblau). Die Neurone des Nucleus solitarius beeinflussen einerseits die präganglionären parasympathischen Neurone im Nucleus ambiguus und im dorsalen Vaguskern, andererseits aber auch die Zellen der rostralen ventrolateralen Medulla. Diese Zellen sind eine wichtige Schaltstation von Kreislaufreflexen, da sie viele präganglionäre sympathische Neurone beeinflussen.

Verhalten wurde **Abwehrverhalten** genannt und lässt sich vor allem durch Reizung von 3 Hirnregionen induzieren, nämlich des zentralen Höhlengraus des Mittelhirns, der perifornikalen Region des Hypothalamus und bestimmter Bereiche der Amygdala. Diese 3 Regionen gehören zu Mesencephalon, Diencephalon und Telencephalon. Das Verhaltensprogramm ist offenbar hierarchisch organisiert, da die jeweils kaudalen Regionen noch in der Lage sind, ein Abwehrverhalten auszulösen, wenn sie von den rostralen abgetrennt sind, nicht jedoch umgekehrt. Eine Art Abwehrverhalten kann eventuell auch noch bei einem Tier ausgelöst werden, dessen Großhirn zerstört wurde, solange das Mittelhirn mit dem zentralen Höhlengrau noch intakt ist.

Beim Abwehrverhalten wird gleichzeitig mit den Verhaltensänderungen eine Reihe **vegetativer Reaktionen** ausgelöst:

- Die Skelettmuskulatur wird besser (Vasodilatation), die Gefäße der Haut, der Viszera und der Nieren werden schlechter durchblutet (Vasokonstriktion).
- Die Herzfrequenz erhöht sich (positiv chronotrope Wirkung), die Kontraktionskraft des Herzmuskels nimmt zu (positiv inotrope Wirkung).
- Die Pupillen erweitern sich.
- Die Körperhaare sträuben sich (Piloarrektion).

MERKE

Die vegetativen Reaktionen werden nicht als Folge der Verhaltensänderungen ausgelöst, sondern gleichzeitig mit ihnen. Sie sind Teil der Verhaltensänderungen.

Fressverhalten Reizt man andere Areale im Hypothalamus, insbesondere im medialen Teil, fängt das Tier unabhängig von seinem Sättigungszustand zu fressen an. Auch dieses „Fressverhalten" ist mit einer charakteristischen Änderung des vegetativen Erregungszustands verbunden. ➤ Abb. 18.12 stellt die vegetativen Erregungsmuster beider Reaktionstypen einander gegenüber.

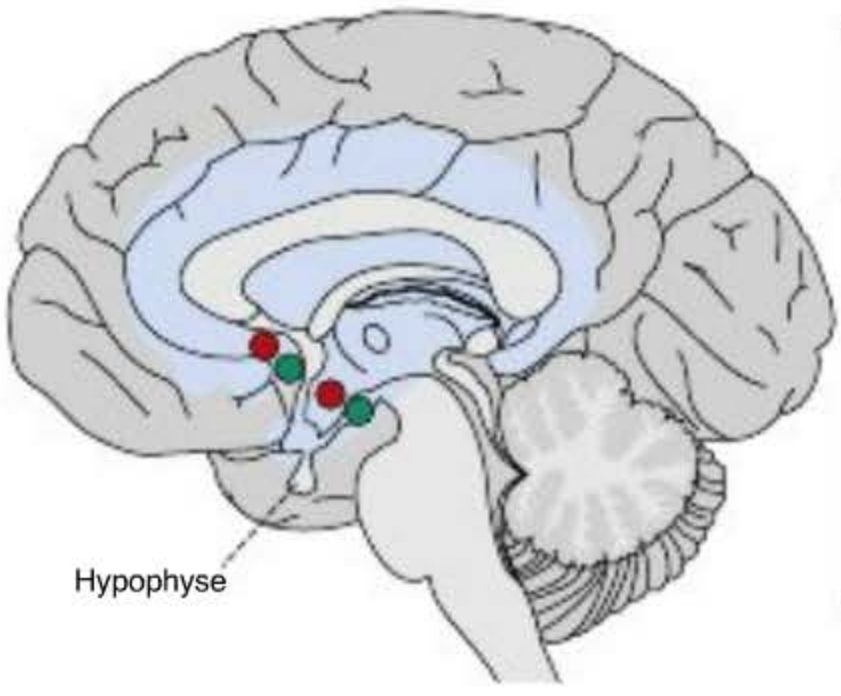
Limbisches System Aus den hier beschriebenen Versuchen lässt sich schließen, dass Neuronengruppen in supramedullären Gebieten vegetative Reaktionen im Zusammenhang mit Verhaltensreaktionen und Emotionen hervorrufen und dass dabei präganglionäre vegetative Neurone offenbar in ganz bestimmten Mustern erregt und gehemmt werden. Die beteiligten Hirngebiete wurden dem limbischen System zugeordnet, das sich von den Raphekernen und dem zentralen Höhlengrau des Mittelhirns über den Hypothalamus bis zu telenzephalen Regionen, der Amygdala, dem Gyrus cinguli und der Hippocampusformation erstreckt. Innerhalb des limbischen Systems sind auch antagonistische Funktionen organisiert. So wirken die kortikalen Anteile dieses Systems überwiegend hemmend auf die oben erwähnten Neuronengruppen, die Abwehrreaktionen auslösen.

Dem **Hypothalamus** kommt bei der Integration der supramedullären Steuerung des vegetativen Nervensystems eine Schlüsselrolle zu: Er enthält Neuronengruppen, welche die präganglionären Neurone des Sympathikus direkt innervieren.

Außerdem zieht durch den lateralen Hypothalamus das **mediale Vorderhirnbündel,** das eine wichtige Verbindung zwischen Vorderhirnanteilen des limbischen Systems und dem zentralen Höhlengrau des Mittelhirns ist. Schließlich ist der Hypothalamus das Steuerorgan für das Hormonsystem der Hypophyse und hat vermutlich eine Brückenfunktion bei der Integration von vegetativen und hormonellen Reaktionen.

18.1.2 Spezielle Physiologie des vegetativen Nervensystems

Sympathisches und parasympathisches Nervensystem bestehen jeweils aus funktionell verschiedenen Subsystemen, die unterschiedlich organisiert sind (➤ Kap. 18.1.1). In manchen Organen wirken Sympathikus und Parasympathikus als Antagonis-



	nutritive Reaktionen	Angriffs- und Verteidigungsreaktionen
Blutdruck		+
Herzfrequenz HMV		+
Darmperistaltik	+	–
Darmdurchblutung	+	–
Muskeldurchblutung	–	+
Pupillenweite		+
Speichelsekretion	+	

Abb. 18.12 Kontrolle des vegetativen Nervensystems durch das limbische System. Nutritive oder Angriffs- und Verteidigungsreaktionen lösen charakteristische Aktivierungsmuster des vegetativen Nervensystems aus. Das limbische System ist hellblau gekennzeichnet. Die Regionen des limbischen Systems, die an der Steuerung dieser Reaktionen beteiligt sind, sind beim Menschen noch nicht genau lokalisiert und deshalb nur schematisch dargestellt.

ten, z. B. an den Bronchien, an denen die glatten Muskelfasern einer konstriktorischen Wirkung des Parasympathikus unterliegen, während zirkulierendes Adrenalin über β_2-Rezeptoren dilatatorisch wirkt. Bei anderen Organsystemen wirken Subsysteme des Sympathikus antagonistisch, wie es für die Blutgefäße der Skelettmuskulatur beschrieben wurde. Bei den Sexualorganen schließlich wird die Wirkung des vegetativen Nervensystems durch hormonelle Einflüsse moduliert. So kann der Sympathikus zu Beginn der Schwangerschaft über α_1-Rezeptoren Kontraktionen des Uterus herbeiführen, während später Uteruskontraktionen über β_2-Rezeptoren gehemmt werden.

Im Folgenden werden zunächst generalisierte Reaktionen des vegetativen Nervensystems und anschließend einige wichtige vegetative Reflexe besprochen. Diese integrativen Reaktionen des sympathischen Nervensystems werden dann noch einmal in den entsprechenden Kapiteln aufgegriffen, die sich mit bestimmten Organfunktionen beschäftigen.

Generalisierte Einflüsse auf das vegetative Nervensystem

Nach den bisherigen Ausführungen ist offensichtlich, dass eine generalisierte Benutzung der Begriffe „Sympathikotonus“ und „Parasympathikotonus“ unangemessen ist. Mit diesen Begriffen soll die Grundaktivität der beiden Systeme beschrieben werden, die man unabhängig von akuten Reizen beobachten kann.

Generalisierte Reaktionen Das vegetative Nervensystem kann durch viele afferente Einflüsse aktiviert werden. Einige dieser Einflüsse erfassen viele Teilsysteme vor allem des Sympathikus. Eine solche Aktivierung wird generalisierte Reaktion genannt.

Endogene Rhythmen Die Grundaktivität des sympathischen und parasympathischen Systems unterliegt außerdem periodischen Schwankungen, endogenen Rhythmen. Der wichtigste endogene Rhythmus ist der Schlaf-Wach-Rhythmus.

Schlaf

Überwiegen des Parasympathikus Im Schlaf ist die tonische Aktivität in mehreren parasympathischen Systemen gesteigert und in den entsprechenden sympathischen Systemen gedämpft. Dies resultiert u. a. in einer herabgesetzten Herzfrequenz und einem niedrigeren Blutdruck. Auch bei anderen Organsystemen überwiegt der Parasympathikus. So beobachtet man beim Schlafenden eine ausgeprägte Pupillenverengung (Miosis) unter den geschlossenen Augenlidern.

NREM-, REM-Schlaf Während des Schlafs tritt ein weiterer Rhythmus auf: „Orthodoxer“ Non-REM- und „paradoxer“ REM-Schlaf wechseln sich ab (➤ Kap. 5.2). Im REM-Schlaf fällt die Aktivität der sympathischen Neurone zu Herz und Kreislauf generell noch weiter ab. In dieser Schlafphase scheinen die zentralen sympathischen Neurone weitgehend von den afferenten Einflüssen abgekoppelt zu sein, denen sie sonst unterliegen (s. u.). Nur im Zusammenhang mit den raschen Augenbewegungen, die diese Schlafphase charakterisieren, kommt es zu kurzen Sympathikusaktivierungen. Beim Mann wird in dieser Phase häufig eine Peniserektion beobachtet.

Klinik **Blutdruck während des Schlafs**

Bei der Untersuchung des Blutdrucks eines Patienten muss man die vielfältigen Einflüsse beachten, denen ein momentaner Blutdruckwert unterliegt. Eine einmalige Messung ist daher nicht sehr aussagekräftig. Deshalb wird zur Diagnose einer Hypertonie mit einer elektronisch gesteuerten Manschette der Blutdruck in regelmäßigen Abständen über 24 h gemessen. Diese Messung muss auch während der Schlafperiode weitergeführt werden, da es für die Beurteilung einer Hypertonie wichtig ist, ob der erhöhte Blutdruck während des Schlafs abfällt.

Aktivierungsreaktion

Der Sympathikus hat im Allgemeinen eine „ergotrope“ Wirkung. Entsprechend wird er durch alle Reize aktiviert, die eine alarmierende Wirkung haben. Diese Reaktion wird Aktivierungsreaktion oder **Arousal Reaction** genannt. Sie ist unabhängig von der Reizmodalität und kann z. B. durch laute Geräusche, unerwartete Lichtreize und eventuell durch unerwartete oder alarmierende Berührungsreize ausgelöst werden. Die Aktivierungsreaktion geht zunächst damit einher, dass

- die Herzfrequenz steigt,
- die Hautdurchblutung abnimmt – bedingt durch Vasokonstriktion – und
- die Schweißdrüsenaktivierung zunimmt.

Bei stark beängstigenden Reizen kommt die Aktivierung weiterer sympathischer Subsysteme hinzu: Die Pupillen erweitern sich, und die Körperhaare werden durch die Kontraktion der glatten Muskelfasern an den Haarbälgen aufgestellt. Die Aktivierungsreaktion geht dann in die volle **Alarmreaktion** über (➤ Kap. 18.1.1). Wahrscheinlich wird die Aktivierungsreaktion durch vegetative Kerngebiete des Hirnstamms vermittelt. Tierexperimentell ist nachgewiesen, dass z. B. Neurone der ventrolateralen Medulla durch viele Arten von Sinnesreizen aktiviert werden können.

MERKE

Die Aktivierungsreaktion schwächt sich bei wiederholter Einwirkung des aktivierenden Reizes (z. B. eines lauten Geräuschs) und bei längerer Reizdauer rasch ab, sie dient ja der Reaktion des Organismus auf unerwartete und bedrohliche Reize. Dieser Habituation entspricht eine sich abschwächende Erregung der Hirnstammneurone, welche vermutlich die Reaktion auslösen.

Schmerz

Der Schmerz stellt ein besonderes Alarmsystem des Körpers dar (➤ Kap. 3.2). Daher eignen sich Schmerzreize besonders zur

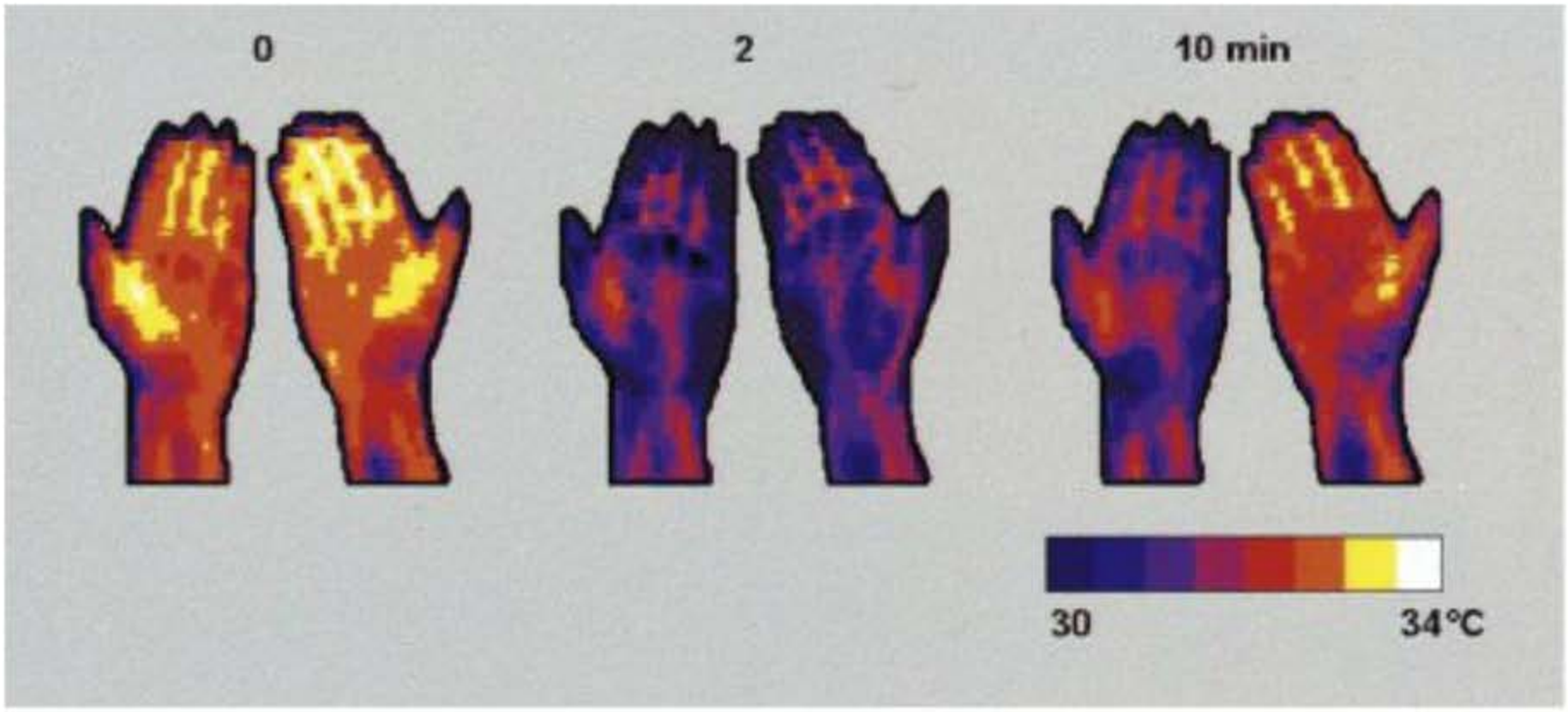


Abb. 18.13 Sympathische Reflexreaktion auf einen schmerzhaften Hautreiz. Die Vasokonstriktion in der Haut führt zur Abkühlung, was durch thermographische Bilder erfasst werden kann. Zum Zeitpunkt 0 wurde auf den linken Unterarm einer Versuchsperson eine schmerzhafte chemische Substanz (Senföl) aufgetragen. Die Reizstelle liegt außerhalb des thermographischen Bildes. Nach 2 Minuten haben sich beide Handflächen und Arme durch die Reflexvasokonstriktion stark abgekühlt. 10 Minuten später, nach Reizende, bildet sich zunächst die Reaktion der kontralateralen Hand zurück, während die Vasokonstriktion auf der Reizseite länger anhält [18.3].

Auslösung von Aktivierungsreaktionen (➔ Abb. 18.13). Daneben scheint es aber spezifischere, durch Nozizeptorerregung induzierte sympathische Reflexe zu geben. Im Gegensatz zur Aktivierungsreaktion habituieren sie kaum bei lang anhaltender Nozizeptorerregung. Schmerzinduzierte sympathische Reflexe lassen sich – je nach Narkotikum – auch unter leichter, nicht mehr hingegen unter tiefer Narkose auslösen. Sie können dem Anästhesisten daher zur Kontrolle der Narkosetiefe dienen.

Klinik Schmerzaktivierung während Narkose

Bei einem operativen Eingriff, z. B. im Bauchraum, gibt es Phasen, in denen Nozizeptoren besonders gereizt werden, z. B. wenn der Chirurg Zug auf das Peritoneum ausüben muss. Das führt zum reflektorischen Blutdruckanstieg. Der Anästhesist wird daraufhin bei einer Inhalationsnarkose die Konzentration des Narkotikums erhöhen, um die Narkose für diese Operationsphase zu vertiefen.

Herz- und Kreislaufreflexe

Im kardiovaskulären System werden funktionell 3 Untersysteme unterschieden (➔ Kap. 8.3.3):

- das Hochdrucksystem,
- das Niederdrucksystem,
- die Mikrozirkulation.

Die Mikrozirkulation besteht aus nicht innervierten Kapillaren, deren Wände keine glatte Muskulatur enthalten. Die Homöostase im Hoch- und Niederdrucksystem hingegen wird durch Kreislaufreflexe geregelt, wobei es im Hochdrucksystem vor allem um die Druckregelung, im Niederdrucksystem um die Volumenregulierung geht.

Blutdruckkontrolle

Pressorezeptoren Barosensoren oder Pressorezeptoren sind mechanosensible Nervenendigungen in der Wand der Arterien der oberen Körperhälfte, die bei Wanddehnung erregt werden (➔ Kap. 8.3.3). Besonders dicht liegen diese Sensoren in der Karotisbifurkation (Karotissinus) und im Aortenbogen. Die Afferenzen verlaufen in den Nn. glossopharyngeus und vagus und enden im Nucleus solitarius des Hirnstamms (➔ Abb. 18.11). Barosensoren im Karotissinus werden bei Drücken über 60 mmHg erregt, solche im Aortenbogen schon ab 30 mmHg. Bei überschwelligen arteriellen Drücken zeigen die Barosensoren eine Grundaktivität. Die Druckerhöhung codieren sie mit zunehmenden Entladungsfrequenzen, wobei vor allem die systolische Druckwelle hohe Impulsraten hervorruft. Je höher der Druck in der Arterie und je rascher der Druckanstieg, desto höher die Impulsrate. Barosensoren sind somit Proportional-Differenzial(PD)-Sensoren, die nicht nur die Messgröße (den mittleren Blutdruck), sondern auch die Anstiegsgeschwindigkeit der Pulswelle codieren (s. a. ➔ Kap. 3.1.2). Diese Drucksensoren bilden den afferenten Schenkel eines negativen Rückkoppelungsmechanismus, durch den der Blutdruck geregelt wird:

- Steigt die Impulsfrequenz in den Afferenzen der Barosensoren an, wird der Herzvagus erregt und der Herzsympathikus gehemmt. Dies hat eine negativ chronotrope und negativ inotrope Wirkung. Gleichzeitig werden die Vasokonstriktionsneurone des Sympathikus gehemmt, wodurch der

periphere Gefäßwiderstand sinkt. Insgesamt führen diese Reflexe zu einer Blutdrucksenkung.

- Sinkt umgekehrt die Impulsfrequenz der Barosensoren, hemmt dies den Herzvagus und erregt den Herzsympathikus und die Vasokonstriktorneurone, was zu einem Blutdruckanstieg führt.

MERKE

Im normalen Blutdruckbereich von 80–120 mmHg führen bereits leichte Druckänderungen zu starken vegetativen Reflexen, während diese Baroreflexe bei sehr hohen oder niedrigen Drücken weniger effizient sind. Hinzu kommt, dass die Barosensoren bei dauerndem Hochdruck adaptieren und somit weniger empfindlich werden. Man hat dieses Phänomen als „resetting" bezeichnet. Der Barosensorreflex (oder einfach „Baroreflex") dient daher weniger der Langzeitregelung des Blutdrucks als der Anpassung an kurzfristige Schwankungen.

Orthostase Besonders wichtig ist diese kurzfristige Anpassung bei der Orthostase: Unmittelbar nach dem Aufstehen ist der Blutrückstrom zum Herzen vermindert, sodass das Schlagvolumen und folglich der Blutdruck in der oberen Körperhälfte sinkt. Bei sensiblen Personen kann dies zum Bewusstseinsverlust, zur **Synkope** (orthostatischer Kollaps), führen (➔ Abb. 18.15). Diesem kritischen Absinken des Blutdrucks im Kopf wirkt der Baroreflex entgegen.

Kontinuierliche, kurzfristige Blutdruckregelung Die reflektorische Kontrolle der Barosensoren, z. B. über die Vasokonstriktorneurone der Skelettmuskulatur, beschränkt sich aber nicht auf plötzliche Blutdruckabfälle oder -anstiege. Vielmehr stehen die Sympathikusneurone unter einem dauernden Einfluss dieser Afferenzen, was eine kontinuierliche Gegenregelung kleiner Druckschwankungen gewährleistet. Da die Barosensoren rhythmisch mit den Pulswellen feuern (s. o.), kommt es auch zu pulssynchronen Hemmungen und Erregungen vieler sympathischer Efferenzen, die das kardiovaskuläre System innervieren (s. a. ➔ Abb. 18.16 oben). Diese enge Kopplung zeigt, dass es sich bei den Baroreflexen um ein fein abgestimmtes System zur kurzfristigen Blutdruckregelung handelt (Puffersystem).

183 Text: Mikroneurographie

Einfluss der Atmung Da der Blutdruck auch vom Druck im Thorax abhängt, der die kardiale Füllung beeinflusst, werden die Baroreflexe auch durch die Atmung moduliert (➔ Abb. 18.14): Am Ende einer tiefen Inspiration ist der Druck im Thorax negativ, die Venen dehnen sich aus, das Herz wird weniger stark gefüllt, und letztlich ist damit auch die Blutdruckamplitude vermindert. Dies führt über den Baroreflex zu einer Erregung sympathischer Vasokonstriktorneurone. Ein Test der Funktionsfähigkeit des Baroreflexes ist das **Valsalva-Manöver.** Dabei erzeugt man bei geschlossener Glottis oder durch Pressen gegen ein Manometer für einige Sekunden einen hohen intrathorakalen Exspirationsdruck (➔ Abb. 18.14). Das Manöver verläuft in 4 Phasen, von denen allerdings nur die Phase II (hervorgehoben in ➔ Abb. 18.14) bei Ableitungen meist gut erkennbar und daher von diagnostischem Wert ist:

184 Text: Blutdruckmessung beim Valsalva-Manöver

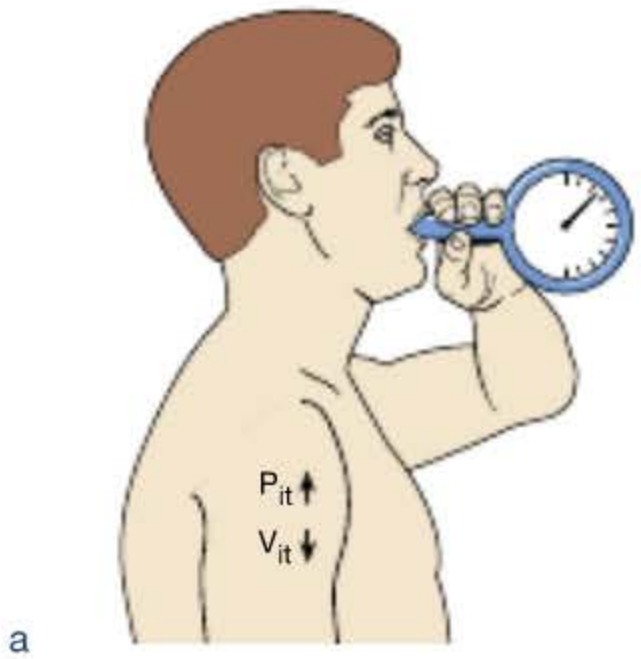


Abb. 18.14 Valsalva-Manöver und die wichtigsten dadurch ausgelösten kardiovaskulären Reaktionen.
a Durch hohen Exspirationsdruck gegen die geschlossene Glottis oder gegen ein Manometer zur Druckmessung wird der intrathorakale Druck (P_{it}) erhöht und das intrathorakale Volumen (V_{it}) vermindert.
b Veränderung von Blutdruck und Herzfrequenz während des Manövers. I–IV bezeichnen die 4 Phasen, die im Text erklärt sind. Der Balken und die Sekundenmarkierung geben die Zeit des Pressens an [18.4].

- Bei gesunden Probanden kommt es in **Phase I** dieses Manövers zu einem mechanisch bedingten Druckanstieg, da das Schlagvolumen durch den erhöhten intrathorakalen Druck zunächst erhöht ist. Dieser Druckanstieg führt über den Baroreflex zu einer Verlangsamung der Herzfrequenz.
- In **Phase II** vermindert der erhöhte intrathorakale Druck den venösen Rückstrom und damit das Schlagvolumen, was über den Baroreflex zu einem Anstieg der Herzfrequenz führt. Weil die Barosensoren weniger stark erregt sind, werden die Vasokonstriktoren verstärkt aktiviert, was den peripheren Widerstand erhöht. Dadurch steigt während dieser Phase der Blutdruck nach initialem Abfall an.
- Bei Beendigung des Manövers steigt der Blutdruck zunächst aus mechanischen Gründen kurzzeitig an, die Herzfrequenz sinkt ab **(Phase III).**

- Danach normalisieren sich Herzfrequenz und Druck wieder **(Phase IV).**

Klinik Valsalva-Manöver bei Störungen des vegetativen Nervensystems

Shy-Drager-Syndrom Bei dem relativ seltenen Shy-Drager-Syndrom, das eingangs dieses Kapitels beschrieben wurde, war die Reflexantwort beim Valsalva-Manöver nicht auslösbar.

Autonome Neuropathie Sehr viel häufiger ist die autonome Neuropathie, ein Verlust der vegetativen Efferenzen zu Herz und Eingeweiden, z. B. als Folge eines Diabetes mellitus. Zur Diagnose kann eine Prüfung der Valsalva-Reaktion beitragen.

Chemorezeptoren In der Nähe der Barosensoren finden sich im Karotissinus und im Aortenbogen Chemorezeptoren, die vor allem für die Steuerung der Atmung wichtig sind (➤ Kap. 9.6). Chemorezeptoren induzieren aber in geringerem Umfang auch Kreislaufreflexe. Dabei führt ein Abfall des P_{O2} zu einem Blutdruckanstieg. Dieser Reflex ist vor allem bei einem Blutdruck unter 80 mmHg wirksam.

Klinik

Störungen der Blutdruckregelung Unter pathologischen Bedingungen kann die neurale Blutdruckkontrolle entgleisen und extreme Blutdruckanstiege oder -abfälle auslösen.

Synkope Fällt der Blutdruck dramatisch ab, kommt es zu einer verminderten Hirndurchblutung, was innerhalb von Sekunden eine Synkope (Ohnmacht, begleitet vom Tonusverlust der Skelettmuskulatur) auslöst. Für die Durchblutung eines Gewebes ist die Druckdifferenz zwischen arteriellem und venösem Schenkel des Kreislaufs entscheidend. Der geringe orthostatische Druck im Hirn des stehenden Menschen wird allerdings teilweise durch den negativen Druck in der Schädelkapsel kompensiert (s. a. ➤ Kap. 2.8).

Neurovaskuläre Synkope Bei empfänglichen Personen kann bei emotionaler Erregung eine neurovaskuläre Synkope eintreten, der ein interessantes vegetatives Erregungsmuster zugrunde liegt. Wenn man der Roman- und Dramenliteratur glauben darf, trat diese Reaktion früher häufig bei jungen Frauen auf. In der medizinischen Praxis sieht man sie hingegen öfter bei jungen Männern, bei denen ein harmloser Eingriff, etwa eine Blutentnahme, vorgenommen wird. In der medizinischen Literatur spricht man von **„vasovagaler Synkope".** Dieser Begriff ist aber irreführend, da nicht nur der Vagus an der Reaktion beteiligt ist. Am Beginn steht häufig eine Verlangsamung der Herzfrequenz durch den Einfluss des Parasympathikus. Gleichzeitig nimmt aber der Blutfluss in den Extremitäten stark zu, da die sympathischen Efferenzen gehemmt sind. Die Reaktion führt zum „Versacken" größerer Mengen Blutes in den Extremitäten und zum Blutdruckabfall. Durch den Abfall des arteriellen Blutdrucks im Gehirn kommt es zur Synkope, die allerdings meist rasch abklingt, wenn die Hirndurchblutung durch die liegende Position und Anheben der Beine verbessert wird (➤ Abb. 18.15).

Karotissinussyndrom Eine mögliche Ursache von plötzlichen Blutdruckabfällen und damit von Synkopen ist auch die Überempfindlichkeit der Barosensoren. Da es bei deren Erregung auf transmurale Druckänderungen an der Arterienwand ankommt, können diese Sensoren auch erregt werden, wenn von außen wechselnder Druck auf den Karotissinus einwirkt. Das kann besonders bei älteren Patienten mit sklerosierter (verhärteter) Wand der A. carotis vorkommen. ➤ Abb. 18.16 zeigt die Abnahme der Aktivität in Vasokonstriktorneuronen und die Erniedrigung der Herzfrequenz bei einem gesunden Probanden, bei dem die Karotissinusregion massiert wurde. Besonders wirkungsvoll ist wechselnder Druck wegen der PD-Eigenschaften der Barosensoren. Wenn die Arterienwand sklerosiert ist, kann die Übertragung externer Drücke auf die Barosensoren abnorm verstärkt sein. Dann kann schon die Druckänderung, die durch Rückwärtsneigen des Kopfs oder durch leichte Massage der Karotissinusregion erzeugt wird, reflektorisch zu einer Bradykardie und zum Blutdruckabfall führen, die im Extremfall eine Synkope auslösen.

Hirnstammdurchblutungsstörung Nicht nur die Barosensoren vermitteln dem ZNS Informationen über einen Blutdruckabfall. Fällt der arterielle Blutdruck im Schädel so weit ab, dass die Durchblutung des Hirnstamms gestört ist, reagieren die Neurone in den „Pressor-Arealen" direkt mit erhöhter Aktivität, was zu einer massiven Erregung sympathischer Vasokonstriktorneurone führt. Diese Notfallreaktion soll verhindern, dass der Blutdruck und damit die Hirndurchblutung weiter absinken. Eine pathologisch gestörte Hirnstammdurchblutung wegen eines erhöhten intrakranialen Drucks kann eine ähnliche Reaktion auslösen. Dies kann zu extremem Blutdruckanstieg führen.

MERKE

Häufig wird die emotional bedingte neurovaskuläre Synkope durch Schweißausbruch und Erblassen eingeleitet, also durch Zeichen der Sympathikusaktivierung. Danach kommt es zu einem raschen Blutdruckabfall durch Erregung des Herzvagus (Verlangsamung des Herzschlags) und Hemmung der sympathischen Vasokonstriktorneurone.

Anpassung an Muskelarbeit

Schwere Muskelarbeit erfordert eine wesentliche Zunahme des Blutflusses in der Muskulatur, was auf 2 Wegen erreicht wird: Der Strömungswiderstand in den Muskelgefäßen sinkt, und der Blutdruck nimmt zu.

Blutumverteilung zum arbeitenden Muskel Die Vasodilatation im arbeitenden Muskel wird überwiegend durch lokale Stoffwechselmetaboliten erzielt (➤ Kap. 8.3.3). Aber auch das vegetative Nervensystem trägt wesentlich v. a. zum Beginn der Durchblutungssteigerung bei. Eine Aktivierung der motorischen Zentren des Gehirns erregt gleichzeitig das retikuläre Aktivierungssystem und damit auch die medullären vegetativen Neuronengruppen. Dies aktiviert den Herzsympathikus, hemmt den Herzvagus und führt zu einer Erregung der Vasokonstriktionsneurone in weniger aktivierten Geweben. Zu einer Umver-

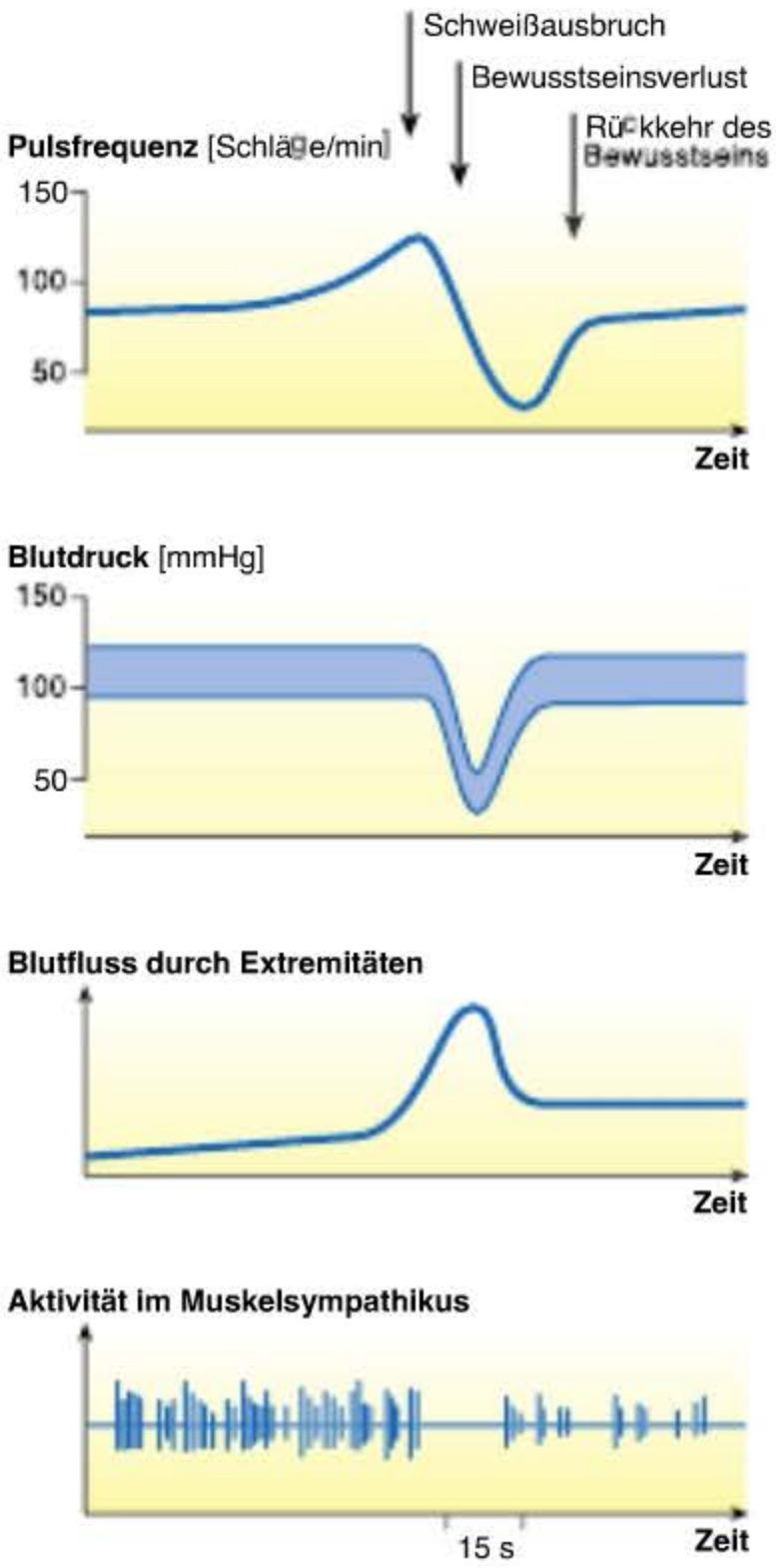


Abb. 18.15 Kreislaufreaktionen und Aktivität des Muskelsympathikus bei einer neurovaskulären Synkope. Bei einem Probanden wurden Herzfrequenz, Blutdruck, der Blutfluss durch die Extremitäten und die Aktivität des Muskelsympathikus während einer Synkope beobachtet. Die Aktivitätsabnahme im Muskelsympathikus bewirkt eine Erhöhung des Blutflusses durch die Extremitäten. Wegen der Umverteilung des Blutvolumens und des gleichzeitigen Abfalls der Pulsfrequenz kommt es zu einem starken Abfall des arteriellen Blutdrucks. Dieser Druckabfall ist so ausgeprägt, dass eine ausreichende Durchblutung des Gehirns nicht mehr gewährleistet ist und eine Ohnmacht ausgelöst wird [18.5].

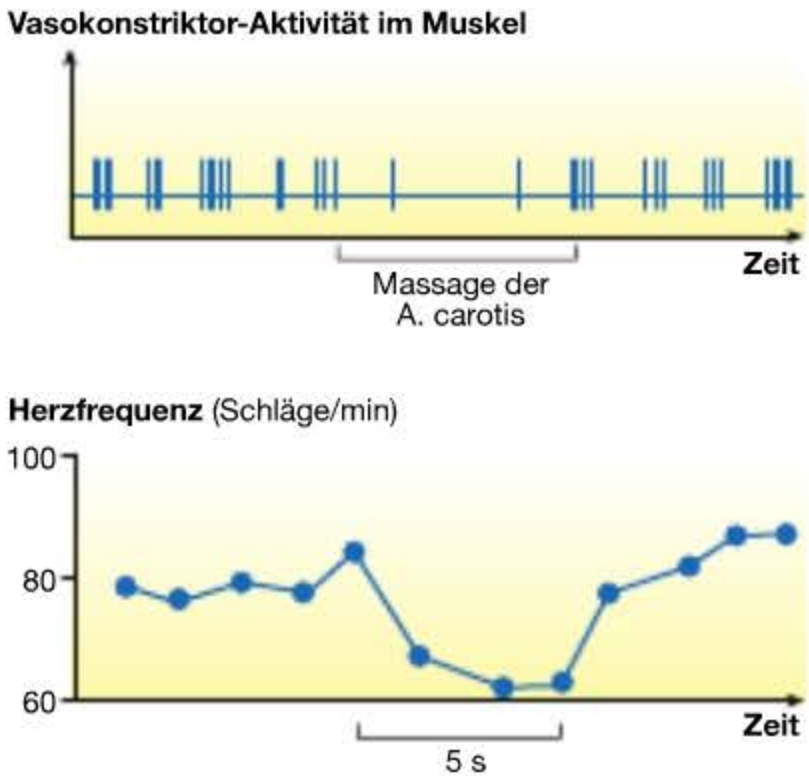


Abb. 18.16 Einfluss der Massage der Karotissinusregion auf Herzfrequenz und Aktivität der sympathischen Vasokonstriktor-Efferenzen in einem Muskelnerv. Bei der Massage wird wechselnder Druck auf die Barorezeptoren ausgeübt. Das führt wegen der PD-Eigenschaften dieser Mechanosensoren zu einer kräftigen Erregung, die den Barorezeptorreflex (Verlangsamung der Herzfrequenz, Abfall des Blutdrucks) auslöst. Bei einer Sklerosierung der Karotiswand (Karotissinussyndrom) kann der Druckabfall so stark sein, dass es zu einer Synkope kommt.

teilung des Blutes zum arbeitenden Muskel hin trägt die Aktivierung von β_2-Rezeptoren in den Muskelarteriolen durch Adrenalin bei, das aus dem Nebennierenmark freigesetzt wird (➤ Abb. 18.9). Bei einigen Säugetierarten kommt noch die Erregung spezieller sympathischer Muskelvasodilatatorneurone hinzu, deren Bedeutung beim Menschen aber umstritten ist.

Erhöhung des Herzminutenvolumens Besonders wichtig ist die vegetative Steuerung in der Phase der Vorbereitung zu schwerer Muskelarbeit, um einen raschen Arbeitsbeginn zu ermöglichen. So erhöhen sich das Schlagvolumen und die Schlagfrequenz des Herzens bereits vor Beginn der Leistung. Bei Ultraschalluntersuchungen an Hochleistungssportlern hat man festgestellt, dass sich in der Vorbereitungsphase zu einer sportlichen Höchstleistung wegen der positiv inotropen Wirkung des Herzsympathikus das endsystolische Volumen des linken Ventrikels stark verringert und damit die Ejektionsfraktion zunimmt (s. a. ➤ Kap. 8.1).

Blutvolumenkontrolle

Auch in den Herzvorhöfen und in den Pulmonalarterien gibt es Dehnungsrezeptoren für die reflektorische Kontrolle des Kreislaufs. Aufgrund des geringen Dehnungswiderstands dieses „Kapazitätssystems" gibt die Aktivität dieser Sensoren Aufschluss über das Blutvolumen, das sich vor dem Herzen ansammelt (die „Vorlast", ➤ Kap. 8.1.3).

Henry-Gauer-Reflex Werden die Dehnungssensoren in den Vorhöfen erregt, wird der Nierensympathikus reflektorisch gehemmt, wodurch sich die Nierenarteriolen erweitern. Da die Vasa afferentia besonders auf diesen Reflex ansprechen, erhöht sich der glomeruläre Filtrationsdruck und damit die Filtrationsrate. Gleichzeitig wird die Sekretion von **antidiuretischem Hormon** (ADH) im Hypothalamus vermindert, wodurch die Wasserrückresorption in den distalen Nierentubuli sinkt. Somit induziert dieser Reflex eine Diurese und vermindert dadurch das extrazelluläre Flüssigkeitsvolumen und damit auch das Plasmavolumen. Gleichsinnig mit diesem Reflex wirkt eine hormonelle Regelung: Aus den Myozyten der Vorhöfe wird bei Dehnung (erhöhte Vorlast des Herzens) das vasodilatatorische

atriale natriuretische Peptid (ANP) freigesetzt. Die natriuretische-diuretische Wirkung dieses Peptids bewirkt ebenfalls eine Verminderung des Plasmavolumens und damit eine Verminderung der Vorlast (negative Rückkoppelung) (s. a. ➤ Kap. 8.1.3).

Klinik Chronische Herzinsuffizienz

Bei chronischer Herzinsuffizienz kommt es generell zu einer erhöhten Vasokonstriktoraktivität, die offenbar mit dem kardialen Füllungsdruck korreliert ist (➤ Abb. 18.17). Möglicherweise wird diese Reaktion durch die erhöhte Erregung der Dehnungssensoren im Niederdrucksystem bei erhöhter Vorlast ausgelöst. Die Reaktion könnte aber auch dadurch bedingt sein, dass die Steilheit der Pulswelle wegen der verringerten Kraft des insuffizienten Herzens vermindert ist und daher die arteriellen Barosensoren weniger erregt werden.

Nahrungsaufnahme und Verdauung

Das vegetative Nervensystem beeinflusst den Transport und die Durchmischung des Nahrungsbreis durch die Peristaltik und die Verdauung durch die Sekretion von Enzymen, Wasser und Elektrolyten (➤ Kap. 13.2). Funktionell verschiedene Populationen von parasympathischen und sympathischen Neuronen sind daran beteiligt. In diese Prozesse greifen auch hormonelle Regelkreise ein, sodass das vegetative Nervensystem nur eines von mehreren Steuerungssystemen ist. Der wichtigste Bestandteil der neuronalen Kontrolle im Magen-Darm-Trakt ist das enterische Nervensystem.

Der Sympathikus beeinflusst aber auch die Stoffwechselfunktionen in Leber und Pankreas. So bewirkt eine Aktivierung von β_2-Rezeptoren in der Leber die Glykogenolyse bzw. Gluconeogenese. Eine Aktivierung von α_2-Rezeptoren hemmt die Sekretion von Insulin in β-Zellen der Langerhans-Inseln im Pankreas (➤ Abb. 18.2).

Enterisches Nervensystem

Das enterische Nervensystem (ENS) breitet sich vom Ösophagus bis zum Kolon aus und unterliegt nur einer geringen zentralnervösen Kontrolle durch das sympathische und parasympathische Nervensystem. Die beiden Anteile dieses Systems, der Plexus myentericus und der Plexus submucosus, enthalten ca 10^8 Neurone – mehr als das Rückenmark. Im ENS sind die basalen neuronalen Verschaltungen für bestimmte Funktionen, z. B. die koordinierte peristaltische Kontraktion der glatten Muskulatur des Darms, festgelegt. Sympathische und parasympathische Neurone wirken modulierend und steuernd auf die weitgehend autarken Schaltkreise des ENS ein. Die zentralnervöse Einflussnahme ist am oralen und aboralen Ende des Gastrointestinaltrakts noch am größten, also bei der Nahrungsaufnahme und der Darmentleerung. Wegen der großen Zahl der enterischen Neurone und der Vielfalt der neuronalen Verschaltungen und möglichen Transmitter wird das Darmnervensystem auch als das „little brain of the gut" bezeichnet.

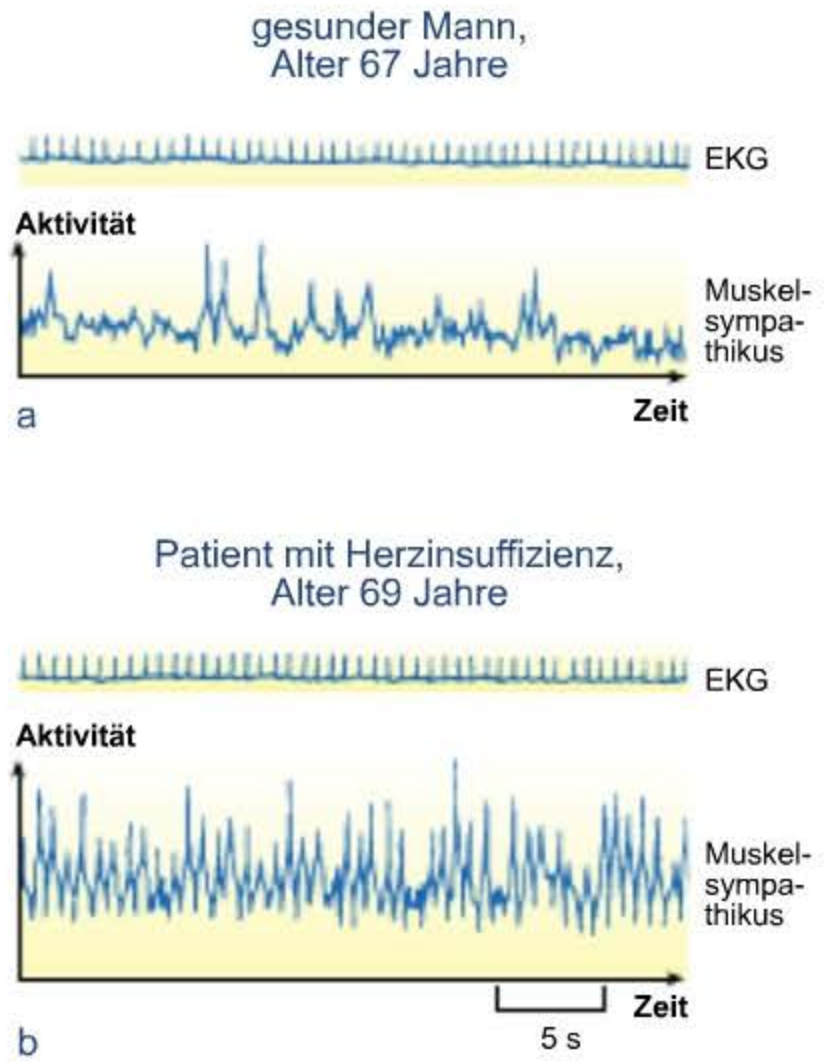


Abb. 18.17 Aktivitätszunahme des Muskelsympathikus bei Herzinsuffizienz. Mikroneurographische Ableitung des Muskelsympathikus bei einem gesunden Mann und bei einem Patienten ähnlichen Alters, der an Herzinsuffizienz leidet. Die Aktivität im Muskelsympathikus ist hier als mittlere Frequenz der Aktionspotenziale in einer Gruppe von Vasokonstriktorneuronen dargestellt [18.6].

Funktionelle Organisation Morphologisch lässt sich das enterische Nervensystem in den Plexus submucosus (Meissner) und den Plexus myentericus (Auerbach) einteilen. Obwohl beide Plexus stark miteinander verwoben sind, kann man vereinfachend sagen, dass der Plexus submucosus hauptsächlich an Sekretion und Resorption beteiligt ist, während der Plexus myentericus die Peristaltik kontrolliert (➤ Abb. 18.18).

Funktionell bestehen die Neuronennetze dieses Systems aus überlappenden Funktionseinheiten. Ein einfacher Schaltkreis besteht aus einer Kette von einem afferenten Neuron, mindestens einem Interneuron und efferenten Neuronen. Diese einfache Verschaltung ermöglicht es, Reize aufzunehmen, sie zu verarbeiten und geeignete Antworten zu produzieren. Anders als bei der Skelettmuskulatur gibt es im enterischen Nervensystem für die Innervation der glatten Muskulatur in der Darmwand sowohl erregende als auch hemmende efferente Neurone. Manche erregende efferente Neurone der Ringmuskulatur haben Acetylcholin als Transmitter, während in einigen inhibitorischen efferenten Neuronen VIP (Vasoactive Intestinal Polypeptide) nachgewiesen wurde.

Dehnungsreize Die Dehnung der Wand durch Nahrungsbrei an einem beliebigen Punkt des Darms bewirkt überall ein ste-

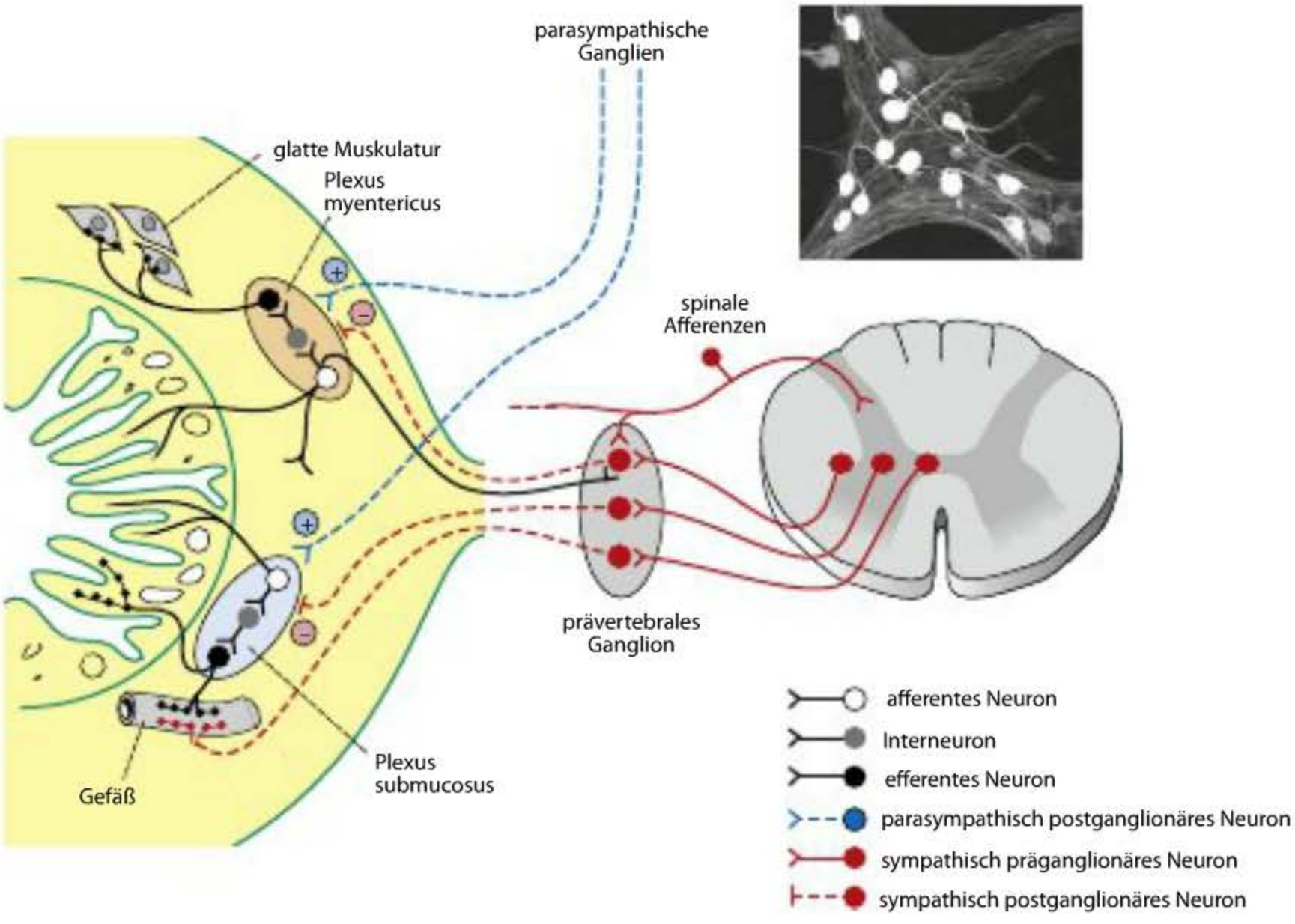


Abb. 18.18 Organisation des enterischen Nervensystems. Ein einfacher Schaltkreis im enterischen Nervensystem besteht aus einem afferenten Neuron, mindestens einem Interneuron und einem efferenten Neuron. Während die Neurone des Plexus myentericus (Auerbach) hauptsächlich die Motilität des Gastrointestinaltrakts steuern, regeln die Neurone des Plexus submucosus (Meissner) die Durchblutung und Sekretion. Postganglionäre sympathische Neurone haben einen hemmenden Einfluss auf diese Schaltkreise, während postganglionäre parasympathische Neurone einen fördernden Einfluss ausüben. Andere sympathische Neurone innervieren die Gefäße des Gastrointestinaltrakts und können direkt eine Vasokonstriktion bewirken. Die prävertebralen Ganglien sind einfache Integrationszentren, die nicht nur von den präganglionären Neuronen auf die sympathische Ganglienzelle umschalten, sondern auch die Aktivität von afferenten Fasern verrechnen. Dabei können einerseits afferente Neurone des enterischen Nervensystems mit einer Axonkollaterale den Darm verlassen und zum prävertebralen Ganglion projizieren, andererseits können spinale Afferenzen, die den Gastrointestinaltrakt versorgen, beim Verlauf durch das prävertebrale Ganglion „en passant" Synapsen ausbilden. Das Schwarz-Weiß-Bild zeigt Neurone (Neurofilament-Färbung) aus dem menschlichen Plexus myentericus des Dünndarms. Sehr helle Zellen sind primär afferente (sensorische) Neuronen, die anderen „zotteligen" rechts und unten sind Moto- und Interneurone (mit freundlicher Genehmigung von Prof. Dr. Axel Brehmer, Institut für Anatomie I, Erlangen).

reotypes Funktionsmuster eines Darmsegments. Zunächst wird durch den Akkommodationsreflex das Lumen lokal erweitert, um den Nahrungsbrei aufzunehmen. Der **Propulsionsreflex** besteht in einer Kontraktion der Ringmuskulatur am oralen Abschnitt und einer Erschlaffung der Ringmuskulatur und Kontraktion der Längsmuskulatur am aboralen Ende eines Darmsegments. Hierdurch wird der Nahrungsbrei durch Kontraktionswellen nach aboral transportiert. Obwohl die genauen synaptischen Verschaltungen noch nicht erforscht sind, ist bekannt, dass vor allem Neurone des Plexus myentericus diesen Prozess steuern. Auf den propulsiven Reflex kann der Parasympathikus erregend, der Sympathikus hemmend einwirken. Sympathikus und Parasympathikus stellen gewissermaßen von außen den Verstärkungsfaktor des oben beschriebenen basalen Funktionskreises im enterischen Nervensystem ein.

Chemische Reize Das ENS ist auch in der Lage, auf chemische Reize aus dem Darmlumen zu reagieren. Die basalen Funktionskreise sind hier vor allem im Plexus submucosus niedergelegt, und die parasympathische und sympathische Innervation vergrößert oder verringert die Reaktion des Systems. Nach Erregung chemosensitiver afferenter Neurone (z. B. durch Bakterientoxine, s. a. ➤ Kap. 13.3) wird die Resorption reduziert, durch efferente Neurone die Sekretion von Wasser und Elektrolyten ausgelöst. Außerdem wird über Interneurone zum Plexus myentericus die Peristaltik gesteigert. Diese Abläufe dienen der Verdünnung und dem Abtransport schädlicher Substanzen und lösen ggf. eine Diarrhö aus.

Interaktion zwischen enterischem und sympathischem Nervensystem Eine Interaktion zwischen enterischem und sympathischem Nervensystem findet auch in den prävertebralen sympathischen Ganglien statt (➤ Abb. 18.18). Über diesen Mechanismus kann das ENS in die Aktivität postganglionärer sympathischer Neurone eingreifen. Die prävertebralen Ganglien enthalten mehrere Klassen von Neuronen, deren postganglionäre Axone mit den Neuronen des ENS in Kontakt treten oder die Gefäße des Darmgebiets versorgen. In den Ganglien

wird nicht nur von prä- auf postganglionäre Neurone umgeschaltet, sondern afferente Informationen werden auch verarbeitet (➤ Abb. 18.18). Einige Axone von afferenten Neuronen des ENS verlassen den Darm und projizieren zu den prävertebralen Ganglien. Außerdem bilden die Axone von primär afferenten Neuronen, deren Zellkörper in den Spinalganglien liegen und die durch die Hinterwurzel ins Rückenmark projizieren, bei ihrer Passage durch die prävertebralen Ganglien auch en passant Synapsen aus. Die prävertebralen Ganglien sind daher einfache Integrationszentren.

Klinik **Morbus Hirschsprung**

Die Bedeutung des ENS für die regelrechte Funktion des Darms verdeutlicht der Morbus Hirschsprung, eine angeborene Störung bei Neugeborenen. Bei dieser Erkrankung wird das ENS in einigen Darmabschnitten in der Ontogenese nicht oder nur unvollständig von Neuralleistenzellen besiedelt. Das Fehlen der enterischen Neurone und der Defekt des Propulsionsreflexes bewirken oral des betroffenen Darmabschnitts einen Stau von Darminhalt. Wird das Syndrom nach der Geburt nicht bald erkannt, kommt es zum Ileus (Darmverschluss) und zum Tod des Neugeborenen.

Neuronale Mechanismen des Erbrechens

Übelkeit (Nausea) und Erbrechen (Emesis) sind offensichtlich Schutzmechanismen, die den Körper vor der Einnahme schädlicher Substanzen bewahren oder für eine frühzeitige Elimination sorgen (➤ Abb. 18.19).

Auslöser Die Stimuli, die Erbrechen auslösen, sind hierarchisch organisiert. Es ist bekannt, dass allein visuelle Reize oder Geruch Übelkeit und Erbrechen auslösen und somit die Aufnahme unangenehmer und potenziell schädlicher Substanzen von vornherein verhindern können. Ebenso kann anhaltende Rachenberührung ein starker Würgereiz sein, der offensichtlich dazu dient, sperrige Körper nicht weiter in den Magen-Darm-Trakt vordringen zu lassen.

MERKE

Besonders relevant ist die Elimination schädigender Substanzen nach deren Eintreffen im Magen. Toxine, Medikamente oder Schleimhautschädigung (z. B. Alkoholintoxikation) können Afferenzen im N. vagus erregen, die dann Erbrechen auslösen.

Resorbierte Toxine oder Medikamente können im Hirnstamm wegen des Fehlens der Blut-Hirn-Schranke in der **Area postrema** direkt auf dortige Neuronenpopulationen einwirken und Übelkeit oder Erbrechen auslösen.

Abgesehen von Toxinen können auch andere interne oder externe Reize Erbrechen auslösen, so bei den hormonellen Umstellungen zu Beginn der Schwangerschaft, bei Kinetosen (Erregung der Bogengangsorgane), nach Röntgenbestrahlungen und bei Erhöhung des intrakranialen Drucks. Bei diesen Formen des Erbrechens ist die protektive Wirkung unklar.

Ablauf Das Erbrechen folgt im Allgemeinen einem festen Ablauf: Zunächst wird eine Reihe von vegetativen Systemen aktiviert, die Speichelfluss, Vasokonstriktion der Haut, Schweißausbruch und eine Beschleunigung der Herzfrequenz verursachen. Übelkeit und Gähnen oder Aufstoßen sind weitere charakteristische Vorboten. Kurz vor dem eigentlichen Erbrechen setzt dann eine Retroperistaltik von Duodenum und Jejunum ein, die Darminhalt in den erschlafften Magen zurücktransportiert. Diese Vorgänge im Magen-Darm-Trakt werden zwar durch Neurone im N. vagus initiiert, jedoch wird die basale Reaktionsfolge durch Neurone des ENS ausgeführt. Die Retroperistaltik dient nicht nur dem Rückwärtstransport potenziell schädlicher Substanzen, sondern auch der Verdünnung und Pufferung des Mageninhalts durch die alkalische Gallenflüssigkeit und Sekrete des Pankreas. Die Retroperistaltik reicht allein nicht aus, um den Mageninhalt hinauszubefördern. Dies erreichen weitere, sich wiederholende rhythmische Kontraktionen der Atem- und Bauchmuskulatur, die unmittelbar im Anschluss an die Retroperistaltik beginnen. Durch Kontraktion der quergestreiften Ösophagusmuskulatur wird der Magen trichterförmig ausgezogen. In fixierter Inspiration und mit Unterstützung einer Bauchpresse, die den intraabdominalen Druck erhöht, wird dann der Mageninhalt retrograd entleert (s. a. ➤ Kap. 13.1.7).

Kontinenz- und Entleerungsreflexe

Harnblase und Enddarm haben die Aufgabe, den Inhalt des Hohlorgans über längere Zeit zu speichern und dann in einer kurzen Periode zu entleeren. Die Sammelphase wird als **Kontinenz** bezeichnet, der Entleerungsvorgang der Blase als **Miktion** und die des Enddarms als **Defäkation.** Zwischen den neuronalen Mechanismen der Kontinenz- und Entleerungsfunktionen von Enddarm und Harnblase bestehen viele Parallelen. Diese Vorgänge werden sowohl vom peripheren vegetativen als auch vom somatischen Nervensystem gesteuert.

Efferente Innervation Das somatische Nervensystem innerviert die quergestreiften Muskeln, die an den Reaktionen beteiligt sind. Die Neurone in den Rückenmarksegmenten S_2–S_4 haben hierbei eine entscheidende Bedeutung. Die Motoneurone, die die quergestreifte Muskulatur der Sphinkteren versorgen, verlaufen im N. pudendus. Die präganglionären parasympathischen Neurone verlaufen durch die Nn. splanchnici pelvici und werden in den Ganglien des Plexus hypogastricus inferior auf die postganglionären Neurone umgeschaltet (➤ Abb. 18.20).

MERKE

Die Defäkation und die Miktion können beim gesunden Erwachsenen willkürlich initiiert werden. Das setzt voraus, dass die somatischen und parasympathischen Neurone des Sakralmarks deszendierenden supraspinalen Einflüssen unterliegen. Die supraspinalen Einflüsse entwickeln sich innerhalb der ersten Lebensjahre.

Afferente Innervation Die für die reflektorische Kontrolle wichtigen Afferenzen verlaufen von Harnblase und Enddarm

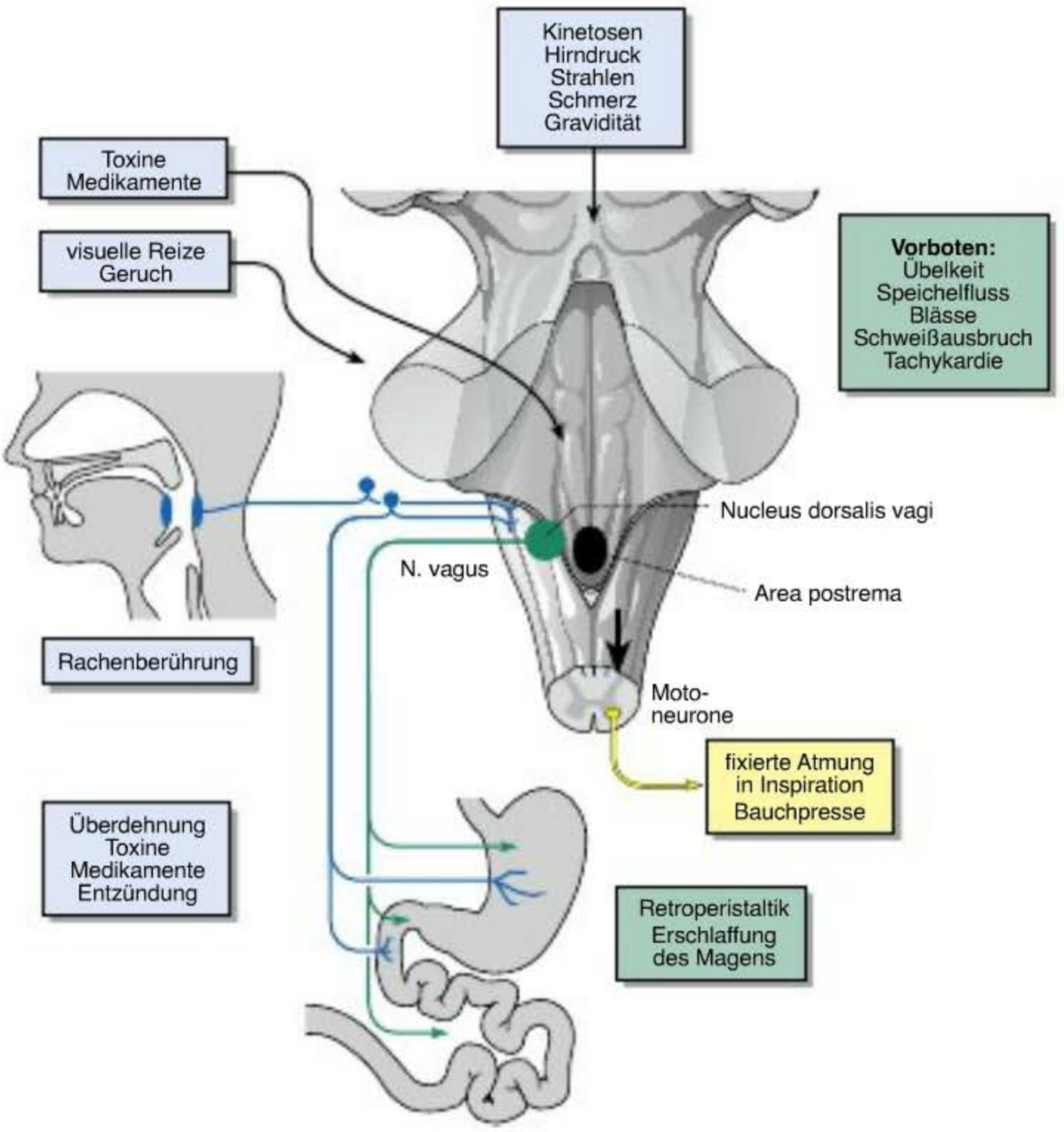


Abb. 18.19 Neuronale Mechanismen des Erbrechens. Viele Reize können Erbrechen auslösen. Besondere Bedeutung hat die Erregung afferenter Neurone des N. vagus, die den Rachen oder den Magen versorgen. Eine Erregung dieser Neurone kann einen Brechreflex auslösen, an dem sowohl das motorische als auch das autonome Nervensystem mitwirken.

in den Nn. splanchnici pelvici zum Sakralmark, während die Afferenzen der Urethra und des Anus sowohl in den Nn. splanchnici pelvici als auch im N. pudendus enthalten sind.

Darmkontinenz und Defäkation

Der Enddarm wird von 2 Ringmuskeln verschlossen. Hierbei handelt es sich um den aus glatter Muskulatur gebildeten M. sphincter ani internus, der hauptsächlich vom ENS gesteuert wird, und den aus quergestreifter Muskulatur gebildeten M. sphincter ani externus, der durch Motoneurone aus dem N. pudendus versorgt wird.

Kontinenzphase Die tonische Aktivität dieser Sphinktermuskulatur, die reflektorisch durch Afferenzen aus dem Enddarm und dem Perineum unterstützt wird, ist ein wichtiger Verschlussmechanismus in der Kontinenzphase: Die kontinuierliche Ansammlung des Darminhalts führt dazu, dass die Wandspannung des Enddarms zunimmt, was dem Sakralmark durch viszerale Afferenzen der Nn. splanchnici pelvici signalisiert wird. Kompensatorisch wird die Aktivität des äußeren Schließmuskels gesteigert, und gleichzeitig entspannt sich die glatte Muskulatur der Darmwand und des inneren Schließmuskels. Diese Sammelfunktion kann bis zu einem bestimmten Füllungsvolumen aufrechterhalten werden.

Defäkation Wird eine gewisse Wandspannung überschritten, signalisieren die sensorischen Afferenzen in den Nn. splanchnici pelvici eine Zunahme des Stuhldrangs und können so eine Defäkation induzieren. Durch Kontraktion des Enddarms bei gleichzeitigem Erschlaffen beider Sphinkteren wird der Stuhl aus dem Enddarm befördert. Die Defäkation wird wesentlich durch die Bauchpresse und die damit verbundene Erhöhung des intraabdominalen Drucks unterstützt (s. a. ➤ Kap. 13.1.6).

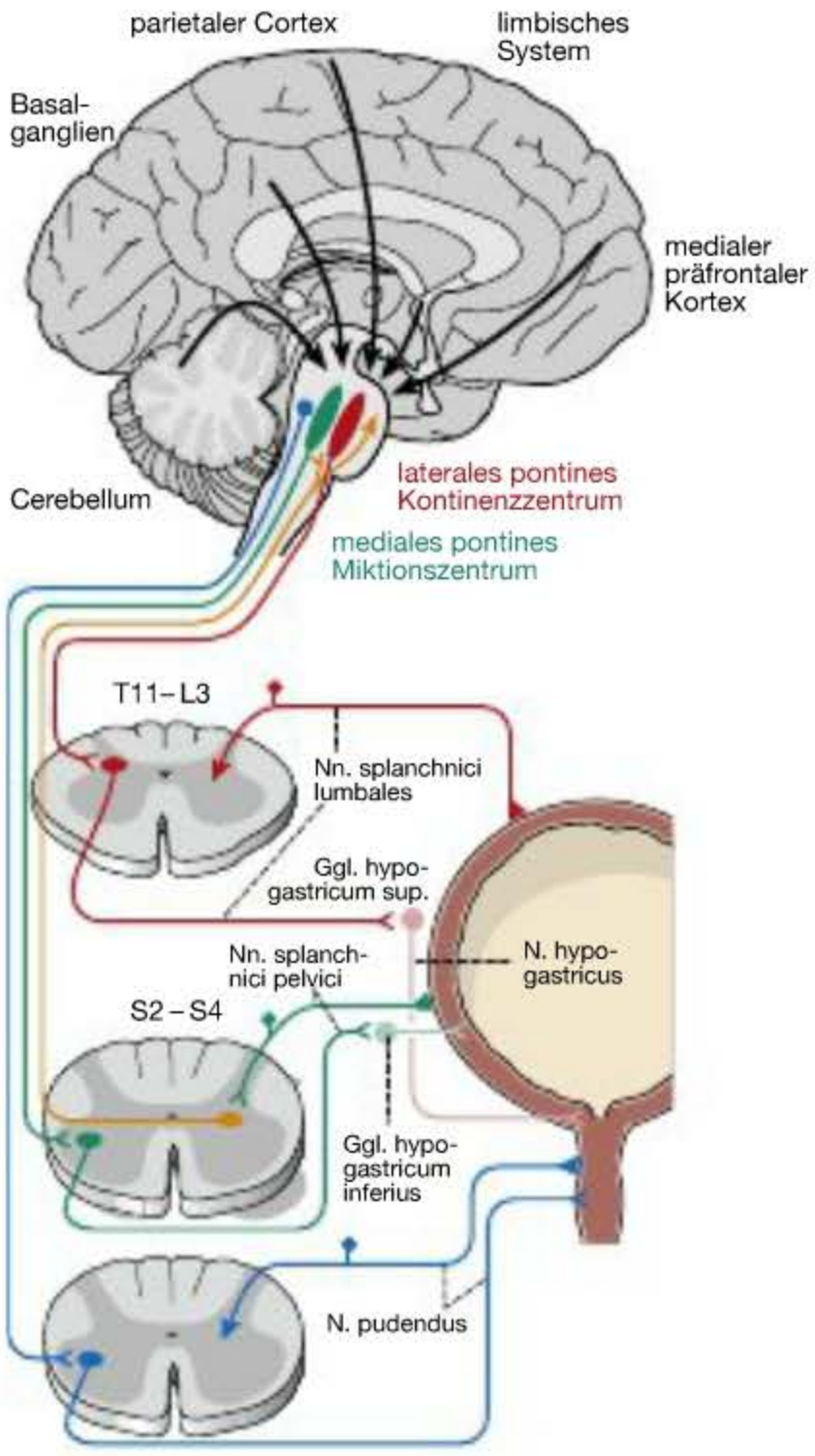


Abb. 18.20 Nervale Steuerung von Kontinenz und Miktion. Die meisten aufsteigenden afferenten Bahnen sind in der Grafik weggelassen. Zur besseren Übersicht auf dem Rückenmarkniveau sind Afferenzen (in der Zeichnung rechts) und Efferenzen (in der Zeichnung links) getrennt dargestellt. In Wirklichkeit ist die Innervation bilateral. Sympathisch efferente Neurone aus den Rückenmarksegmenten T11 bis L3 aktivieren die glatte Sphinktermuskulatur (Kontinenz). Parasympathisch efferente Neurone aus den Segmenten S2 bis S4 innervieren den Detrusormuskel (Miktion). Der M. sphincter externus wird somatomotorisch durch Fasern innerviert, die im N. pudendus verlaufen. Die spinalen Verschaltungen unterliegen der supraspinalen Kontrolle durch pontine Miktionszentren, die ihrerseits durch eine Vielzahl suprapontiner Strukturen beeinflusst werden. Bei Initiierung der Miktion durch das mediale Kontinenzzentrum werden die sympathischen Neurone und damit die Sphinktermuskulatur durch deszendierende Bahnen gehemmt, gleichzeitig kommt es zur Aktivierung parasympathischer Einflüsse auf die Detrusormuskulatur, zur Dehnung der beiden Sphinkteren und zur Miktion.

Blasenkontinenz und Miktion

Kontinenzphase In der Kontinenzphase besitzt die Harnblase die Fähigkeit, den von der Niere kontinuierlich produzierten Urin aufzunehmen. Wegen der plastischen Eigenschaften der glatten Muskulatur steigt der intravesikale Druck trotz eines ständig zunehmenden intravesikalen Volumens nur gering (➤ Abb. 18.21; s. a. ➤ Kap. 4.2). Die Blasenkontinenz wird zusätzlich von der tonischen Aktivität des quergestreiften M. sphincter urethrae unterstützt.

Afferenzen Wenn die Wandspannung der Harnblase zunimmt, wird dies von Dehnungssensoren registriert, deren Axone in den Nn. splanchnici pelvici zum Rückenmark verlaufen. Die Erregung dieser Afferenzen signalisiert Völlegefühl oder Harndrang, und ihre Aktivierung kann den Miktionsreflex einleiten. Wahrscheinlich kann die stärkere Erregung der gleichen Afferenzen Schmerz auslösen.

Supraspinale Kontrolle Beim Neugeborenen wird der Miktionsreflex noch ohne supraspinale Zentren allein vom Sakralmark vermittelt. Beim Erwachsenen unterliegen Kontinenz und Miktion supraspinalen Einflüssen. Eine Gruppe von Neuronen im Hirnstamm, die auch als **pontines Miktionszentrum** bezeichnet wird und deren Axone im Seitenstrang des Rückenmarks zum Sakralmark verlaufen, hat einen fördernden Einfluss auf den Miktionsreflex. Über diese Neurone initiiert der Erwachsene die Miktion. Das pontine Miktionszentrum unterliegt wiederum der Kontrolle anderer Hirnstrukturen, besonders der Hemmung durch kortikale Neurone im Bereich des Frontalhirns. Die Motoneurone des quergestreiften M. sphincter urethrae werden von einem Teil des motorischen Kortex gesteuert.

Miktion Die Miktion wird eingeleitet, indem die tonisch aktiven Motoneurone des M. sphincter urethrae gehemmt werden. Dadurch öffnet sich der Schließmuskel. Gleichzeitig werden präganglionäre parasympathische Neurone im Sakralmark erregt, die eine Kontraktion der glatten Muskulatur der Blasenwand auslösen. Man bezeichnet diesen Blasenwandmuskel als **Detrusormuskel.** Die plötzliche Erhöhung des intravesikalen Drucks bewirkt den Harnfluss und die Entleerung der Harnblase. Die Miktion wird durch die Kontraktion des Schließmuskels und eine Entspannung des Detrusormuskels beendet.

Sympathische Beteiligung Die Harnblase wird auch durch sympathische Neurone versorgt, die ihre Zellkörper hauptsächlich in prävertebralen Ganglien des Plexus hypogastricus superior haben. In der Kontinenzphase sollen diese Neurone den M. sphincter vesicae internus verstärkt kontrahieren und möglicherweise die Blasenmuskulatur leicht erschlaffen, um dadurch die Kapazität der Blase zu erhöhen. Einige viszerale Afferenzen verlaufen entlang den sympathischen Nerven auch zu den lumbalen Segmenten des Rückenmarks, ihre Funktion ist jedoch noch ungeklärt.

Klinik **Detrusorhyperreflexie**

Pathophysiologisch wichtig sind die häufigen funktionellen Störungen der Blasenfunktion, die sich z. B. als Detrusorhyperreflexie äußern. Man versteht darunter häufigen, meist quälenden Harndrang bei nur gering gefüllter Harnblase. Dieser verstärkte Miktionsdrang kann durch eine Entzündung der Blasenmukosa bedingt sein, die zu einer Sensibilisierung von Re-

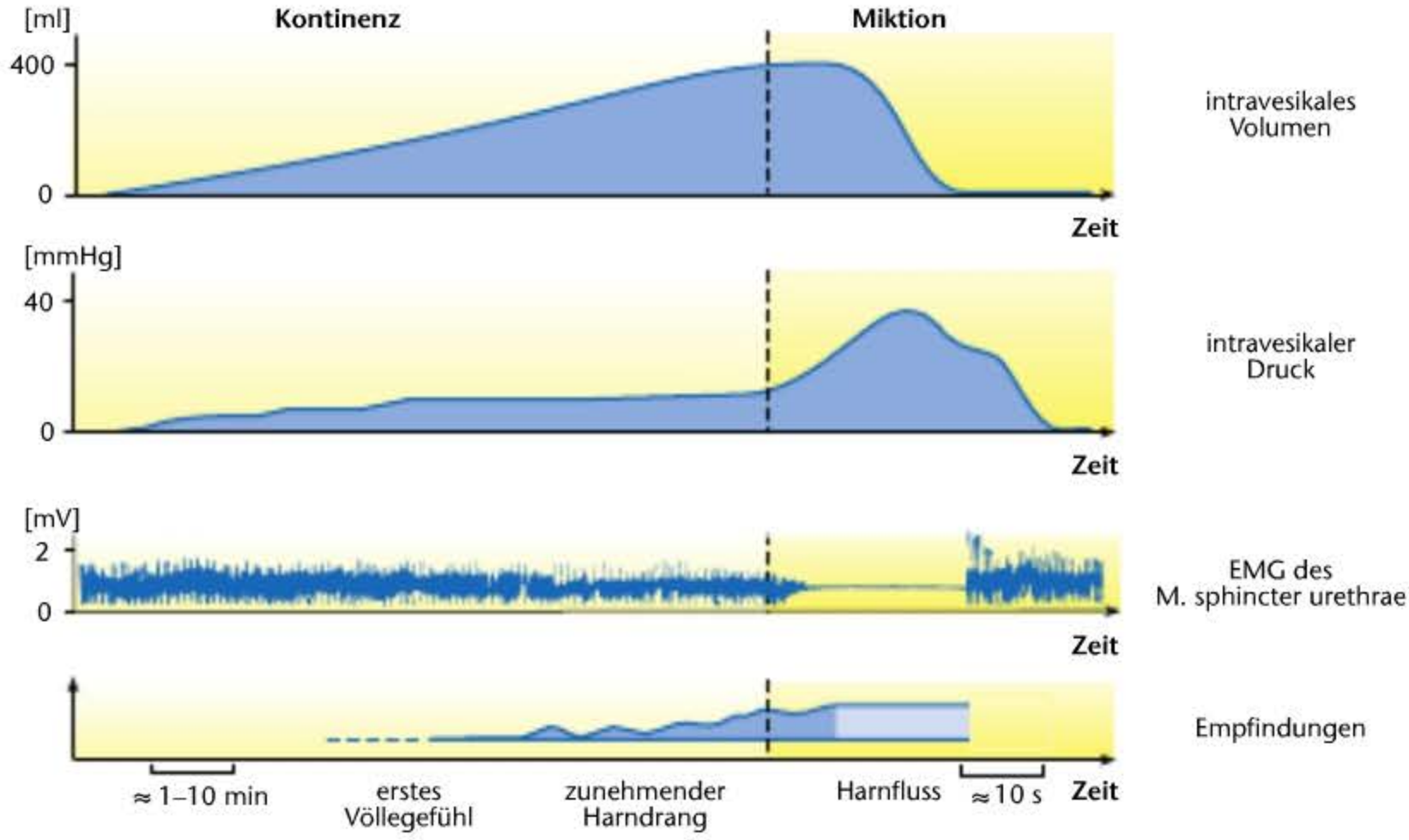


Abb. 18.21 Kontinenz und Entleerung der Harnblase. Registrierung des intravesikalen Volumens und Drucks sowie der Muskelaktivität des quergestreiften äußeren Schließmuskels (M. sphincter urethrae) bei Füllung der Blase über einen Katheter. In der Kontinenzphase steigt der intravesikale Druck trotz des ständig ansteigenden intravesikalen Volumens nur geringfügig. Die Blasenentleerung (Miktion) wird eingeleitet, indem die tonische Aktivität des Schließmuskels gehemmt wird und präganglionäre parasympathische Neurone im Sakralmark aktiviert werden, die eine Kontraktion des Blasenwandmuskels auslösen. Nach der vollständigen Entleerung der Harnblase fällt der intravesikale Druck ab, und der Schließmuskel nimmt seine tonische Aktivität wieder auf.

zeptoren (Nozizeptoren) und dadurch zu verstärkter afferenter Erregung und Reflexaktivität führt. Er kann aber auch ausschließlich durch eine zentralnervös bedingte Bahnung der Miktionsreflexe ohne erkennbare Entzündungszeichen in der Harnblase hervorgerufen werden. Diese Bahnung hat nicht selten psychische Ursachen.

18.1.3 Querschnittslähmung

Sehr viel häufiger als das am Kapitelanfang im Fallbeispiel vorgestellte Autonomic Failure sind unfallbedingte mechanische Schädigungen des Rückenmarks, die die Verbindungen des peripheren vegetativen Nervensystems zum Gehirn unterbrechen.

Akute Phase

Ähnlich dem Zeitverlauf im motorischen Nervensystem (➤ Kap. 4.5.5) kommt es unmittelbar nach der Läsion zunächst zu einem spinalen Schock, der bis zu sechs Wochen andauern kann.

Kreislaufreflexe Unterhalb der Läsionsstelle ist die Aktivität der meisten Vasokonstriktorneurone stark vermindert. Dies bewirkt initial einen starken Abfall des Blutdrucks. Je höher die Läsion und je mehr präganglionäre Neurone betroffen sind, umso ausgeprägter ist der Blutdruckabfall.

Entleerungsreflexe So wie die Muskulatur keine Reflexe mehr zeigt, sind im spinalen Schock auch Miktion, Defäkation und Sexualreflexe erloschen.

Klinik Spinaler Schock

Die Inaktivierung der glatten Muskulatur in der Harnblase (Detrusormuskel) führt zur Harnretention, die nach Überdehnung der Blase und Überschreiten des Fassungsvermögens in eine Inkontinenz mündet (sog. Überlaufblase). Die Lähmung der Mastdarmmuskulatur führt zur Inkontinenz.

Chronische Phase

Kreislaufreflexe Der Effekt einer chronischen Rückenmarkläsion auf Kreislaufreflexe hängt von der Höhe dieser Läsion ab. Bei hochzervikalen Läsionen (Tetraplegie) sind die präganglionären sympathischen Neurone des Thorakalmarks vom Hirn abgetrennt, bei einer Durchtrennung im Bereich des Lumbalmarks (Paraplegie) nicht. Da sich die durchtrennten Axone, die die Verbindung zwischen Hirn und Rückenmark aufrechterhalten – im Gegensatz zu Axonen im peripheren Nervensystem – nicht regenerieren, bleibt das Rückenmark nach Überwindung des Schocks isoliert.

Nach Überwindung des spinalen Schocks entwickeln die Vasokonstriktorneurone zwar wieder eine geringe tonische Aktivität, jedoch können sie nicht mehr adäquat auf Änderungen

des Blutdrucks reagieren (➤ Abb. 18.22). Deshalb kommt es beim Aufrichten nicht selten zu dramatischen Blutdruckabfällen. Bei hohen zervikalen Querschnittsläsionen bleiben von den Baroreflexen nur die des Herzvagus, welche noch die Herzfrequenz modulieren können.

Entleerungsreflexe Sie unterstehen nicht mehr der willkürlichen Kontrolle. Die Entleerung kann dann über einen spinalen Reflexweg verlaufen, der beim Neugeborenen schon ausgebildet ist. Bei ausreichender Dehnung der Harnblase werden Dehnungssensoren in der Blasenwand erregt, was durch Beklopfen oder leichten Druck auf die Bauchdecken noch erhöht werden kann. Im Sakralmark werden dadurch reflektorisch präganglionäre parasympathische Neurone aktiviert, die eine Kontraktion des Detrusormuskels bewirken. Im Gegensatz zur normalen Miktion wird gleichzeitig – offenbar wegen einer generalisierten Erregbarkeitssteigerung des isolierten Sakralmarks – auch der quergestreifte Schließmuskel aktiviert. Diese **Detrusor-Sphinkter-Dyssynergie** verhindert eine vollständige Entleerung der Harnblase. Außerdem löst die Miktion häufig starke Blutdruckanstiege aus, weil die Vasokonstriktorneurone unterhalb der Läsion aktiviert werden, was nicht durch eine Hemmung über den Baroreflex kompensiert werden kann.

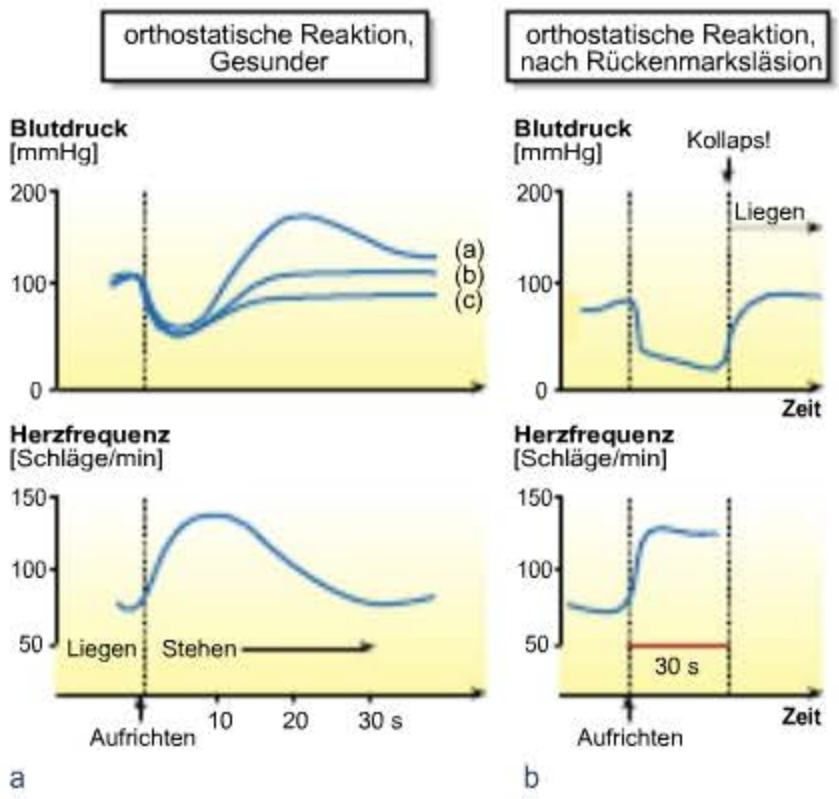


Abb. 18.22 Orthostatische Regulation beim Gesunden und bei Patienten nach Querschnittslähmung. Registrierung von Blutdruck und Puls beim Gesunden und bei einem Patienten nach kompletter Durchtrennung des Rückenmarks im unteren Zervikalmark.
a Beim gesunden Probanden fällt der Blutdruck beim Aufstehen nach längerem Liegen (orthostatische Reaktion) zunächst kurzzeitig ab, da sich der venöse Rückstrom aus der unteren Körperhälfte verringert. Das verminderte Schlagvolumen des Herzens führt zur verringerten Erregung der Barorezeptoren. Der dadurch ausgelöste Reflex lässt die Herzfrequenz ansteigen. Dadurch und durch die gleichzeitige Erregung von sympathischen Vasokonstriktorneuronen kommt es zu einem Wiederanstieg des Blutdrucks, der bei lebhaftem Baroreflex (a) überschießend ausfallen kann, bei schwachem Baroreflex (b) dagegen nur den Blutdruckabfall ausgleicht.
b Beim Querschnittsgelähmten kann plötzliches Aufrichten (roter Balken) zu einem dramatischen Blutdruckabfall führen, weil der Sympathikus nicht mehr über den Barorezeptorreflex durch die Erhöhung des peripheren Widerstandes eine Gegenregulation auslöst. Allerdings ist der Baroreflex nicht völlig erloschen. Die Herzfrequenz wird kompensatorisch gesteigert, weil die Hemmung des Herzvagus über den Barorezeptorreflex durch die zervikale Läsion nicht betroffen ist.

MERKE

Die Plastizität des Rückenmarks unterhalb einer Läsion ermöglicht einerseits die teilweise Wiederherstellung bestimmter vegetativer Funktionen, bedingt andererseits aber auch das Auftreten von Fehlfunktionen und damit von Komplikationen.

ZUSAMMENFASSUNG

Das vegetative Nervensystem dient der Regelung vieler Körperfunktionen und des Zusammenwirkens der Organe unter den wechselnden Anforderungen der Umwelt.

Bestandteile

Das System besteht aus Neuronengruppen im ZNS, den präganglionären Neuronen und den von diesen innervierten Ganglienzellen, die in den vegetativen Ganglien außerhalb des ZNS liegen. Es sind 2 Subsysteme zu unterscheiden, das sympathische und das parasympathische System.

Prä- und postganglionäre Neurone

Die **präganglionären Neurone** des parasympathischen Systems liegen im Hirnstamm und Sakralmark, die des sympathischen im Seitenhorn des lumbalen und thorakalen Rückenmarks. Beim sympathischen wie auch beim parasympathischen System erfolgt die synaptische Übertragung von präganglionären Axonen auf die Ganglienzellen über cholinerge, ionotrope Synapsen, die nach dem Agonisten Nikotin als nikotinerg bezeichnet werden.
Die **postganglionären Axone** der vegetativen Ganglienzellen sezernieren bei Erregung Acetylcholin oder Catecholamine (Adrenalin und Noradrenalin). Für diese Überträgerstoffe besitzen die Erfolgsorgane G-Protein-gekoppelte Membranrezeptoren. Catecholamine werden von den meisten postganglionären sympathischen Nervenfasern freigesetzt und binden an α- und β-Rezeptoren, die postganglionären parasympathischen Neurone sezernieren Acetylcholin, das an muskarinerge (M-)Rezeptoren bindet.

Wirkung auf die Organe

Das vegetative Nervensystem regelt vor allem die Funktionen von Herz und Kreislauf und die Funktionen innerer Organe. Bei vielen dieser Organsysteme sind Sympathikus und Parasympathikus antagonistisch wirksam; so wirkt z. B. beim Herzen der Sympathikus positiv inotrop (Kontraktionskraft verstärkend) und positiv chronotrop (Herzfrequenz steigernd), der Parasympathikus negativ chronotrop (Herzfrequenz senkend). Da eine Steigerung der Herzleistung die Leistungsfähigkeit des Organismus steigert, nennt man die sympathische Wirkung ergotrop. Die parasympathische Wirkung fördert die Erholung und wird daher als trophotrop bezeichnet. Ähnliche Antagonismen gibt es beim Darm: Der Parasympathikus steigert die Peristaltik und hemmt die Sphinkteren, der Sympathikus hemmt die Peristaltik und steigert den Tonus der Sphinktermuskulatur. Bei der Innervation der Arteriolen, der Widerstandsgefäße im Kreislauf, gibt es hingegen einen Antagonismus innerhalb des sympathischen Systems, auf der Effektorseite: Aktivierung von β-adrenergen Rezeptoren durch Adrenalin führt zur Vasodilatation, Aktivierung von α-Rezeptoren führt zur Vasokonstriktion.

Enterisches Nervensystem

In der Wand des Magen-Darm-Trakts findet sich ein weiteres, rein peripheres Nervensystem, das enterische Nervensystem. Dieses besteht aus etwa gleich vielen Neuronen wie das Rückenmark. Viele dieser Neurone sind peptiderg, d. h., sie synthetisieren Neuropeptide

und setzen sie aus ihren Axonen frei. Das enterische System steuert weitgehend autonom die Magen-Darm-Motilität und Sekretionsvorgänge im Darm. Enterische Neurone werden aber von sympathischen und parasympathischen Neuronen aktiviert bzw. gehemmt. Das vegetative Nervensystem übt somit eine gewisse Kontrolle über das enterische Nervensystem aus.

Störungen

Störungen im vegetativen Nervensystem treten z. B. bei Neuropathien auf, bei denen dünne Nervenfasern und damit auch die vegetativen postganglionären Axone geschädigt werden. Traumatische Läsionen des Rückenmarks haben charakteristische Störungen der vegetativen Funktionen zur Folge. Eine Durchtrennung des Rückenmarks führt zur Abtrennung der unterhalb der Läsion liegenden präganglionären spinalen Neurone von der Steuerung durch Zentren in Hirnstamm, Hypothalamus, limbischem System und Neokortex. Ein Teil der Funktionen dieser dezentralisierten präganglionären Neurone kann zwar durch spinale Reflexe aufrechterhalten werden, das Fehlen einer zentralnervösen Koordination führt aber zu charakteristischen Fehlfunktionen.

Fragen

1 Aus welchen postganglionären sympathischen und parasympathischen Efferenzen werden Neuropeptide freigesetzt? Was bewirken sie?
Denken Sie bei der Beantwortung an:
- Neuropeptid Y aus sympathischen vasokonstriktorischen Terminalen,
- VIP aus parasympathischen Efferenzen.

2 Über welchen Second-Messenger-Pfad verstärkt die Aktivierung von β_1-Rezeptoren die Kontraktion des Herzmuskels?
Denken Sie bei der Beantwortung an:
- Aktivierung der Adenylatcyclase durch ein G_s-Protein,
- Phosphorylierung von Calciumkanälen (positive Chronotropie und Inotropie),
- Freisetzung von Calcium aus den longitudinalen Tubuli (positive Inotropie),
- Aktivierung von Calciumpumpen, die Ca^{2+} nach Erhöhung in die longitudinalen Tubuli zurückpumpen (Terminierung der Kontraktion).

3 Über welchen Rezeptortyp und Second-Messenger-Pfad induziert Adrenalin eine Erschlaffung glatter Muskelzellen?
Denken Sie bei der Beantwortung an:
- β_2-Rezeptoren,
- Aktivierung der Adenylatcyclase und Phosphorylierung der Myosin-leichte-Ketten-Kinasen,
- Aktivitätsabnahme (!) der Myosin-leichte-Ketten-Kinase.

4 Beim Neugeborenen erfolgt die Miktion in kurzen Perioden nach längerer Kontinenzphase. Wie erfolgt die nervöse Steuerung?
Denken Sie bei der Beantwortung an:
- spinale sympathische und parasympathische Reflexe,
- fehlende supraspinale Kontrolle.

5 An welchen Symptomen lässt sich der Ablauf einer vasoneuralen Synkope von einer Ohnmacht bei Autonomic Failure unterscheiden?
Denken Sie bei der Beantwortung an:
- Erregung des peripheren vegetativen Nervensystems vor der vasoneuralen Synkope,
- ausgeprägte Hemmung des Sympathikus und Aktivierung des Herzparasympathikus bei der vasoneuralen Synkope,
- fehlende Aktivierung beim Autonomic Failure.

6 Beim Cold Pressure Test führt eine Reizung der Kalt-Nozizeptoren zu einer reflektorischen Blutdruckerhöhung über sympathikusvermittelte Vasokonstriktion (Erhöhung des peripheren Widerstands) und Erhöhung des Schlagvolumens. Warum beobachtet man dabei meist keine anhaltende Erhöhung der Herzfrequenz, obwohl der Herzsympathikus auch den Sinusknoten aktiviert?
Denken Sie bei der Beantwortung an:
- Erregung der Hautvasokonstriktorneurone des Sympathikus und Anstieg des peripheren Widerstands,
- verstärkte Aktivierung der Barorezeptoren im Karotissinus,
- Aktivierung des Herzvagus.

185 IMPP-Fragen

18.2 Hormone

M. Ritter

Kasuistik

Bei einem 39 Jahre alten zwergwüchsigen Patienten ist seit seiner Kindheit eine Unterfunktion der Hypophyse (Hypophysenvorderlappeninsuffizienz) mit Wachstumshormonmangel bekannt. Er wurde damals mit Wachstumshormon behandelt, was jedoch keinen Erfolg zeigte, sodass die Therapie beendet und auch in den folgenden 25 Jahren in keiner Form wieder aufgenommen wurde. Diese Zeit war für den Patienten durch große schulische, berufliche und soziale Schwierigkeiten gekennzeichnet, die nicht nur durch sein zwergenhaftes Erscheinungsbild, sondern auch durch seine eingeschränkte Leistungsfähigkeit und geringe Belastbarkeit bedingt waren. Die intellektuelle Entwicklung des Patienten verlief normal.

Die Untersuchungen des Patienten ergeben das folgende Bild:

- Bei der klinischen Untersuchung präsentiert sich der Patient mit proportioniertem Kleinwuchs. Er misst 133,7 cm und wiegt 34 kg. Die Haut ist blass, dünn und pigmentarm. Das äußere Genitale ist kindlich, das Hodenvolumen zu gering und die Sekundärbehaarung fehlt vollständig.
- Laborchemisch ist der Cholesterinspiegel erhöht (Hypercholesterinämie), Erythrozytenzahl, Hämoglobinkonzentration und Hämatokritwert sind erniedrigt (leichte Anämie). Die Bestimmung der Hormonwerte bestätigt das Fehlen von Wachstumshormon, Gonadotropinen und Prolactin sowie den Mangel an adrenocorticotropem Hormon, thyreoideastimulierendem Hormon, Insulin-Like-Growth-Faktor I, Cortisol, der Schilddrüsenhormone und einiger Sexualhormone. Stimulationstests zeigen, dass die Sekretion der Hypophysenvorderlappen-Hormone und von Cortisol stark eingeschränkt ist.
- Eine Röntgenuntersuchung des Skeletts zeigt, dass die Wachstumsfugen (Epiphysenfugen) noch nicht geschlossen sind. Das Knochenalter des Patienten entspricht dem eines 10,5–11-jährigen Kindes. Die Magnetresonanztomographie des Gehirns zeigt eine kleine, deutlich volumenverminderte Hypophyse.

Das klinische Bild erklärt sich somit aus dem absoluten Mangel an Wachstumshormon (Zwergwuchs) und Geschlechtshormonen (fehlende Reifung und Entwicklung der Geschlechtsorgane und sekundären Geschlechtsmerkmale, Ausbleiben der Pubertät und fehlender Schluss der Epiphysenfugen), dem niedrigen Spiegel an ACTH und Cortisol (blasse, pigmentarme Haut, Anämie und Leistungsschwäche) und der mangelnden Bildung von Schilddrüsenhormonen (Leistungsschwäche und Hypercholesterinämie).

Eine gezielte Genanalyse erbrachte schließlich das Vorliegen einer Mutation im PROP-1-Gen. Dieses Gen codiert für einen Transkriptionsfaktor, der für die normale Entwicklung der Hypophyse erforderlich ist. Die genaue Diagnose lautet somit: hypophysärer Zwergwuchs bei weitgehend kompletter HVL-Insuffizienz bei PROP-1-Gen-Mutation.

Die Therapie des Patienten besteht in der Substitution der fehlenden Hormone: Wachstumshormon, Schilddrüsenhormone, Glucocorticoid und Testosteron. Bereits 10 Monate nach Beginn der Behandlung ist der Patient um mehr als 4 cm gewachsen. Nach weiteren 24 Monaten hat sich eine annähernd normale körperliche Pubertät entwickelt, das äußere Genitale ist von normaler Größe, der Habitus entspricht nun weitgehend dem eines Erwachsenen, der Patient ist wesentlich kräftiger, fühlt sich belastbarer und misst 153 cm. Er darf eine Endgröße von etwa 160 cm erwarten.

Zur Orientierung

Hormone sind chemische Signalmoleküle, welche die Leistungen der Organe und Gewebe aufeinander abstimmen und an die aktuellen Erfordernisse anpassen. Ihre Synthese und Sekretion unterliegen der Kontrolle durch komplexe Regelkreise. Hormone werden von speziellen Zellen gebildet, sezerniert und im Blut und/oder in anderen Körperflüssigkeiten zu ihren Zielzellen transportiert. Lipophile Hormone benötigen dazu Transportproteine. Hormone wirken über spezifische Rezeptoren, die das Hormonsignal an die Zielzelle weiterleiten. Durch die Mechanismen der intrazellulären Signaltransduktion werden die spezifischen Zellantworten ausgelöst. Störungen können auf allen Ebenen des endokrinen Systems auftreten und zu Krankheit führen.

18.2.1 Prinzipien der endokrinen Regulation

Die unterschiedlichen Leistungen der Zellen, Gewebe und Organe im Organismus müssen präzise aufeinander abgestimmt und den sich ständig ändernden äußeren und inneren Bedingungen angepasst werden. Sie bedürfen daher eines Kommunikationsnetzwerkes, das die Integration dieser Leistungen im Sinne der Bedürfnisse des Gesamtorganismus steuert. Nervensystem, endokrines System und Immunsystem interagieren zur Erfüllung dieser Aufgabe miteinander.

MERKE

Hormone sind Signalüberträger im endokrinen System, chemische Botenstoffe, die von spezialisierten Zellen des Körpers gebildet werden und an definierten Zielzellen Wirkungen entfalten, indem sie deren Leistungen im Sinne einer bedarfsgerechten Anpassung verändern.

Zielzellen Folgende Formen der Signalübertragung sind möglich:

- Endokrine Signalübertragung: Die Zielzellen des Hormons liegen von dessen Produktionsort entfernt und werden durch Transport des Hormons über die Blutbahn erreicht.
- Parakrine Signalübertragung: Die Zielzellen werden durch Diffusion erreicht, weil sie in unmittelbarer Nachbarschaft des Syntheseorts liegen.
- Autokrine Signalübertragung: Die hormonproduzierende Zelle ist selbst Ziel des von ihr synthetisierten Hormons.

Hormonproduzierende Zellen Die hormonproduzierenden Zellen können entweder in Form eines Organs als endokrine

Tab. 18.1 Hormone und ihre Bildungsorte.

Bildungsort	Hormon	Synonyme	Andere Bildungsorte
Hypothalamus			
	Corticotropin-Releasing-Hormon	CRH, Corticoliberin	übriges ZNS, NNM, GI-Trakt
	Gonadotropin-Releasing-Hormon	GnRH, Gonadoliberin	
	Prolactin-Releasing-Faktor	PRF, Prolactoliberin = VIP?	
	Prolactin-Inhibiting-Faktor	PIF, Prolactostatin = Dopamin	
	Thyrotropin-Releasing-Hormon	TRH, Thyreoliberin	übriges ZNS, Pankreas, Herz
	Growth-Hormon-Releasing-Hormon	GHRH, Somatoliberin	
	Growth-Hormon-Release-Inhibiting-Hormon	GHRIH, Somatostatin	übriges ZNS
		Growth-Hormon-Inhibiting-Hormon (GHIH)	Pankreas, GI-Trakt
		Somatotropin-Release-Inhibiting-Faktor (SRIF)	
	Ghrelin	GHS, endogenes GH-Sekretagog	GI-Trakt
	Pituitary-Adenylate-Cyclase-Activating-Polypeptid	PACAP	GI-Trakt
	Oxytocin (Freisetzung im Hypophysenhinterlappen)		
	antidiuretisches Hormon (Freisetzung im Hypophysenhinterlappen)	ADH, Adiuretin	NNM
		AVP, Arginin-Vasopressin	
Hypophyse			
glandotrope Hormone	adrenocorticotropes Hormon	ACTH, Corticotropin	Immunzellen
	follikelstimulierendes Hormon	FSH, Follitropin	
	luteinisierendes Hormon	LH, Lutropin	
		ICSH, Interstitial-Cell-Stimulating-Hormon	
	thyreoideastimulierendes Hormon	TSH, Thyreotropin	
nichtglandotrope Hormone	Growth-Hormon, Wachstumshormon	GH, HGH, Human-Growth-Hormon	
		STH, somatotropes Hormon, Somatotropin	
	Prolactin	PRL	Brustdrüse, Dezidua, Endothel, T-Lymphozyten, best. Neurone
	melanozytenstimulierendes Hormon	MSH, Melanotropin	Haut, Monozyten
	Lipotropin	LPH, lipotropes Hormon	
	Met-Enkephalin		
	Corticotropin-Like-Intermediate-Lobe-Peptid	CLIP	
Zirbeldrüse			
	Melatonin		
Thyreoidea			
Follikel	Thyroxin	T_4	
	Trijodthyronin	T_3	
C-Zellen	Calcitonin	HCT, hCT	Lunge, Thymus, ZNS
Nebenschilddrüse			
	Parathyrin	PTH, Parathormon	
Nebenniere			
Rinde	Glucocorticosteroide, z. B. Cortisol Mineralocorticosteroide, z. B. Aldosteron		
	Androgene, z. B. Dehydroepiandrosteron		Testis, Ovar

Tab. 18.1 Hormone und ihre Bildungsorte. *(Forts.)*

Bildungsort	Hormon	Synonyme	Andere Bildungsorte
Nebenniere			
Mark	Adrenalin	Epinephrin	
	Noradrenalin	Norepinephrin	ZNS, PNS
	Dopamin		ZNS, PNS, GI-Trakt, Mastzellen
	Adrenomedullin	AM	Herz, Lunge, Niere, ZNS, Endothel
	Enkephaline		ZNS, GI-Trakt
Sexualorgane			
Ovar	Östrogene, z. B. Estradiol-17β	E_2	Plazenta, Testis
	Gestagene, z. B. Progesteron	PRG	Plazenta, Testis
	Inhibin		Testis
	Aktivin		
	Relaxin		
Plazenta	Östrogene, z. B. Estradiol-17β	E_2	Ovar, Testis
	Gestagene, z. B. Progesteron	PRG	Ovar, Testis
	humanes Choriongonadotropin	HCG	
	humanes Plazentalaktogen	HPL, HCS = humanes Chorionsomato-mammotropin	
	Calcitriol		Haut/Leber/Niere
	Parathyrin-Related-Peptid	PTHrp	viele Gewebe, Parathyreoidea
Testis	Androgene, z. B. Testosteron		Ovar, NNR
	Inhibin		Ovar
	Antimüllerhormon	AMH, MIH	
Pankreas			
	Insulin		
	Glucagon		
	Somatostatin	GHRIH	ZNS, GI-Trakt
	pankreatische Polypeptide	PP	ZNS, GI-Trakt
	Amylin		
Herz			
	A-Typ-natriuretisches Peptid	atriales natriuretisches Peptid, ANP	
	B-Typ-natriuretisches Peptid	Brain-Natriuretic-Peptid, BNP	ZNS
	Adrenomedullin		NNM, Lunge, Niere, ZNS
	Thyrotropin-Releasing-Hormon	TRH, Thyreoliberin	Hypothalamus, ZNS, Pankreas
Niere			
	Calcitriol (mit Leber und Haut)	1,25-$(OH)_2$-D_3, 1,25-Dihydroxycholecalciferol, Vitamin-D-Hormon	
	Erythropoietin	EPO	
	Renin (Enzym)		
	Angiotensin II	AT-II	Lunge
	Thrombopoietin	TPO	Leber
Leber			
	Insulin-Like-Growth-Faktor-1	Somatomedin C, NSILA	Niere, Knochen
	Angiotensinogen (Vorstufe von AT-II)		Fettgewebe
	Erythropoietin (in Fetalzeit)	EPO	
	Thrombopoietin	TPO	Niere
	Calcitriol (mit Niere und Haut)		

Tab. 18.1 Hormone und ihre Bildungsorte. *(Forts.)*

Bildungsort	Hormon	Synonyme	Andere Bildungsorte
Fettgewebe			
	Leptin		
	Adipokine		
	Östrogene (aus zirkulierenden Androgenen)		
	Angiotensinogen (Vorstufe von AT-II)		Leber
GI-Trakt			
	Gastrin		ZNS
	Cholecystokinin	CCK	ZNS, Pankreas, Harnblase, Uterus
	Sekretin		ZNS
	Glucose-Dependent-Insulin-Releasing-Peptid	GIP, Gastric Inhibitory Peptide	
	vasoaktives intestinales Peptid	VIP	ZNS, Urogenitaltrakt
	Motilin		ZNS
	Somatostatin	GHRIH	ZNS, Pankreas
	pankreatisches Polypeptid	PP	ZNS, Pankreas
	Enkephaline		ZNS
	Endorphine		ZNS
	Substanz P		ZNS, PNS
	Gastrin-Releasing-Peptid	GRP, Bombesin	ZNS
	Neurotensin		ZNS, Herz
	Glucagon-Like-Peptid	GLP, Enteroglucagon	
	Calcitonin-Gene-Related-Peptid	CGRP	ZNS, PNS
	Ghrelin	GHS, endogenes GH-Sekretagog	ZNS
	Galanin		ZNS
	Pituitary-Adenylate-Cyclase-Activating-Polypeptid	PACAP	ZNS
Haut			
	Calcitriol (mit Leber und Niere)		
	melanozytenstimulierendes Hormon	MSH	HVL
Lunge			
	Angiotensin II	AT-II	
	Neuropeptide		ZNS, GI-Trakt
Zellen			
Gewebsmastzellen	Histamin		Leukozyten, Magen
Immunzellen	Zytokine		viele Gewebe
Endothelzellen	Adrenomedullin	AM	NNM, Herz, Lunge, Niere, ZNS
Viele Gewebe			
	Prostaglandin E_2	PGE_2	
	Prostaglandin $F_{2\alpha}$	$PGF_{2\alpha}$	
	Prostaglandin I_2	PGI_2, Prostacyclin	
	Thromboxan A_2	TxA_2	
	Leukotriene		
	Kinine, z. B. Bradykinin		
	Serotonin	5-Hydroxytryptamin, 5-HT	
	Adenosin		

Drüse organisiert (klassisches endokrines System) oder in diffuser Verteilung Bestandteil verschiedener Organe oder Gewebe sein (diffuses endokrines System). So gibt es neben den glandulären Hormonen, die in den klassischen Hormondrüsen (Adenohypophyse, Schilddrüse, Epithelkörperchen, Nebennierenrinde, Nebennierenmark, Bauchspeicheldrüse, Eierstöcke und Hoden) gebildet werden, eine Fülle von aglandulären Hormonen, die in Organen wie Darm, Herz, Lunge, Leber, Nieren, Haut, Fettgewebe und Nervensystem synthetisiert werden. Einige Hormone werden in Zusammenarbeit verschiedener Organe gebildet.

Es gibt fließende Übergänge zu den Mediatoren, Transmittern, Zytokinen und Wachstumsfaktoren, die meist parakrin wirksam sind.

Gegenstand dieses Kapitels sind diejenigen Hormone, die über die Blutbahn wirksam sind. Ausgenommen sind diejenigen Hormone, die im Zusammenhang mit den Organsystemen beschrieben werden, wie die Sexualhormone (➔ Kap. 17.1), die Catecholamine (➔ Kap. 18.1), die gastrointestinalen Hormone (➔ Kap. 13.3), Erythropoietin (➔ Kap. 10.6.2) und die Entzündungsmediatoren (➔ Kap. 7.2.3). Die wichtigsten Hormone sind in ➔ Tab. 18.1 zusammengefasst.

Stoffwechsel von Hormonen

Chemische Natur und Synthese der Hormone

Einteilung Hormone können nach ihrer chemischen Natur in Protein- und Peptidhormone, in Steroidhormone und in Abkömmlinge der Aminosäure Tyrosin eingeteilt werden. Nach ihrer Löslichkeit in Wasser bzw. Fett unterscheidet man hydrophile von lipophilen Hormonen, wobei Protein- und Peptidhormone hydrophil sind, die beiden letzteren Hormongruppen hingegen überwiegend lipophil. Die Löslichkeit bestimmt in entscheidendem Maß die biologischen Eigenschaften der Hormone:

- Hydrophile Hormone können in sekretorischen Vesikeln gespeichert und nach Sekretion in freier Form im Plasma transportiert werden. Sie haben meist eine kurze Halbwertszeit und wirken über membranständige Rezeptoren. Die Zellantworten erfolgen meist rasch.
- Lipophile Hormone können intrazellulär nicht gespeichert werden und müssen im Plasma an Transportproteine gebunden werden. Sie haben eine lange Halbwertszeit und binden in der Regel an intrazelluläre Rezeptoren. Die Zellantworten erfolgen meist langsam.

Protein- und Peptidhormone Die meisten Hormone sind dieser Gruppe zuzurechnen. Ihre Synthese folgt den allgemeinen Gesetzen der Proteinbiosynthese. Diese Hormone werden zunächst nicht in ihrer biologisch aktiven Form, sondern als Vorläuferhormone gebildet, aus denen später die aktiven Hormone abgespalten werden:

- Die reife mRNA wird zunächst in ein Prä-Prohormon translatiert, das eine Signalpeptidsequenz trägt, die für die Einschleusung des Moleküls in das endoplasmatische Retikulum (ER) notwendig ist.
- Im ER entsteht nach Abspaltung des Signalpeptids das Prohormon.
- Aus dem Prohormon wird schließlich durch posttranslationelle Modifikationen das reife Hormon gebildet. Dabei können aus einem Vorläuferhormon mitunter verschiedene Hormone abgespalten werden. Wie in ➔ Kap. 18.2.6 dargestellt, werden beispielsweise aus dem Vorläufer Proopiomelanocortin (POMC) die Hormone ACTH, α-MSH, β-MSH, γ-MSH, β-LPH, γ-LPH und β-Endorphin gebildet (s. a. ➔ Abb. 18.33).

Die fertigen Hormone werden in sekretorischen Vesikeln konzentriert und gespeichert und bei Bedarf durch Exozytose freigesetzt.

Steroidhormone Steroidhormone sind Lipide, die hauptsächlich in den Nebennierenrinden, den Gonaden und der Plazenta, aber auch in den Schwann-Zellen und dem Gehirn aus Cholesterin synthetisiert werden. In Zusammenarbeit von Haut, Leber und Nieren entsteht Calcitriol, das ebenfalls ein Steroidhormon ist. Die Hormone werden in den Mitochondrien und im glatten ER synthetisiert, wobei spezifische Enzyme vorhanden sein müssen. Diese Enzyme werden gewebespezifisch und unter der Kontrolle übergeordneter Hormone in den verschiedenen steroidhormonbildenden Zellen exprimiert. Ein Beispiel hierfür ist die Synthese der adrenalen Steroide (s. a. ➔ Abb. 18.31).

Die Grundstruktur aller Steroidhormone ist Cyclopentanoperhydrophenanthren, ein Gerüst aus 4 Ringen (mit A, B, C, D bezeichnet), wobei jedes Steroidhormon eine ungesättigte C=C-Doppelbindung enthält (s. a. ➔ Abb. 18.31). Ausnahme sind die Östrogene, deren A-Ring aromatisiert ist. Steroidhormone werden auch nach der Zahl ihrer C-Atome eingeteilt in:

- C-21-Steroide (Progesteron, Mineralocorticosteroide und Glucocorticosteroide),
- C-19-Steroide (Androgene) und
- C-18-Steroide (Östrogene).

Aminosäureabkömmlinge Die Catecholamine (Adrenalin, Noradrenalin, Dopamin) Serotonin, sowie die Schilddrüsenhormone (Thyroxin, Trijodthyronin) werden aus der Aminosäure Tyrosin und Melatonin aus der Aminosäure Tryptophan gebildet. Catecholamine und Serotonin sind hydrophil, die Schilddrüsenhormone und Melatonin hingegen lipophil.

Sekretion der Hormone

Mechanismen Protein- und Peptidhormone sowie Catecholamine werden durch Exozytose sezerniert. Dafür ist in der Regel ein Anstieg der intrazellulären Calciumkonzentration erforderlich, der durch eine Freisetzung aus intrazellulären Speichern oder über einen Einstrom aus dem Extrazellulärraum (über Calciumkanäle) erzielt wird. Als Ausnahmen werden Parathyrin und Renin unabhängig von intrazellulärem Calcium ausgeschüttet.

Lipophile Hormone können nicht gespeichert werden, sondern werden unmittelbar nach ihrer Synthese durch Diffusion sezerniert. Lediglich Cholesterin kann als Ausgangssubstanz für die Synthese der lipophilen Steroidhormone in den Zellen

in Form von zytoplasmatischen Fetttröpfchen gespeichert werden.

Rhythmische Sekretion Einige Hormone werden pulsatil sezerniert und/oder in einem Rhythmus, der einer zirkadianen oder längerphasischen (monatlichen oder annualen) Rhythmik folgt:

- GnRH wird z. B. periodisch etwa alle 90 Minuten vom Hypothalamus sezerniert und erzwingt einen ebensolchen Rhythmus in der Freisetzung von LH. Dieser Rhythmus ist notwendig, um die Gonadenfunktion steuern zu können, und muss auch berücksichtigt werden, wenn im Fall eines Mangels das Hormon substituiert wird.
- Cortisol oder Melatonin weisen einen morgendlichen bzw. mitternächtlichen Konzentrationsgipfel auf.
- Einem etwa 28 Tage dauernden Rhythmus folgen die periodischen Änderungen der weiblichen Sexualhormone im Rahmen des Menstruationszyklus.

Transport, Halbwertszeit und Inaktivierung der Hormone

Transportproteine Hydrophile Hormone zirkulieren im Blut meist in freier Form, lipophile Hormone benötigen hingegen Plasmaproteine als „Spediteure". Da diese die Blutbahn nicht verlassen, können die an sie gebundenen Hormone ihre Zielzellen nicht erreichen und sind somit so lange wirkungslos, wie sie gebunden bleiben. Nur freies Hormon ist also biologisch wirksam. Andererseits werden die gebundenen Hormone nicht inaktiviert oder ausgeschieden. Gebundenes und freies Hormon stehen im Gleichgewicht, weshalb gebundenes Hormon als Reservoir für freies dienen kann. Dies ist besonders wichtig, wenn ein konstanter Plasmaspiegel an freiem Hormon aufrechterhalten werden muss oder wenn Konzentrationsschwankungen bei einer pulsatilen Hormonsekretion abgefedert werden.

Tab. 18.2 Plasmaproteine für Hormontransport.

Protein	Transportsubstanz
RGB = retinolbindendes Globulin	Vitamin A
TBPA = thyroxinbindendes Präalbumin (Transthyretin)	T_3, T_4
TBG = thyroxinbindendes Globulin	T_3, T_4
CBG = Corticosteroid-Bindungsglobulin (Transcortin)	Cortisol, Aldosteron, Progesteron
SHBG = sexualhormonbindendes Globulin	Androgene, Östrogene
DBP = Vitamin-D-bindendes Globulin (Transcalciferin)	Calcitriol
AGP = α_1-saures Glykoprotein	Melatonin, Progesteron
Albumin	Steroidhormone, T_3, T_4, Calcitriol
IGFBP = Insulin-Like-Growth-Faktor-bindendes Protein	IGF-1
GHBP = Growth-Hormon-bindendes Protein	GH

Viele Hormone werden unspezifisch an Albumin gebunden, während es für andere Hormone spezifische Transportproteine gibt (➤ Tab. 18.2). Die Plasmaspiegel dieser Transportproteine stehen ihrerseits unter hormoneller Kontrolle.

MERKE

Eine Änderung der Konzentration des Transportproteins kann auch eine Änderung der Konzentration an freiem Hormon bewirken.

Halbwertszeit Eine wesentliche Wirkung der Transportproteine besteht darin, dass sie die Halbwertszeit der Hormone verlängern, also jene Zeit, in der die Hälfte des Hormons aus dem Plasma entfernt wird. Sie kann je nach Bindung an Plasmaproteine zwischen wenigen Sekunden (z. B. Eicosanoide) und einigen Tagen (z. B. T_4) betragen (➤ Tab. 18.3).

MERKE

Lipophile Hormone benötigen für ihren Transport im Plasma Transportproteine, welche die biologischen Eigenschaften des Hormons wesentlich mit bestimmen (Halbwertszeit).

Inaktivierung Die Hormone werden in der Regel durch metabolischen Um- und Abbau inaktiviert. Einige werden auch in intakter Form ausgeschieden. Protein- und Peptidhormone werden

Tab. 18.3 Proteinbindung und Halbwertszeiten einiger Hormone.

Hormon	Proteinbindung (in %)	Halbwertszeit (in Minuten)
T_4	> 99	≈ 10 000 (7 Tage)
T_3	> 99	≈ 1140 (19 Stunden)
hCG		500
FSH		200
TSH		60–100
PRL		30
GH		25
Cortisol	90	90
Aldosteron	60	20
LH		20
Calcitonin		20
Testosteron	98	15
ACTH		10
Glucagon		< 10
Östrogene, Progesteron		6
ADH	< 1	6
Releasing/ Inhibiting-Hormone		5
Insulin	< 1	3–5
Oxytocin		5–10
Adrenalin		< 2
Bradykinin		< 1

durch proteolytische Spaltung hauptsächlich in Leber und Nieren inaktiviert. Steroidhormone werden vorwiegend in der Leber in unwirksame Metaboliten umgewandelt und über Galle und Nieren eliminiert. Funktionsstörungen von Leber und Nieren können daher einschneidende Folgen für den Hormonhaushalt haben.

Hormonelle Regelkreise

Die Konzentration eines Hormons im Plasma wird durch seine Produktion, Freisetzung und Inaktivierung bestimmt; seine biologische Wirksamkeit darüber hinaus durch das Ausmaß seiner Bindung an Plasmaproteine, die Ansprechbarkeit seiner Zielzellen und das gleichzeitige Vorhandensein synergistisch oder antagonistisch wirkender Faktoren. Alle diese Parameter unterliegen strengen Kontrollmechanismen, deren Ziel es ist, die Konzentration an biologisch aktivem Hormon an den aktuellen Bedarf anzupassen.

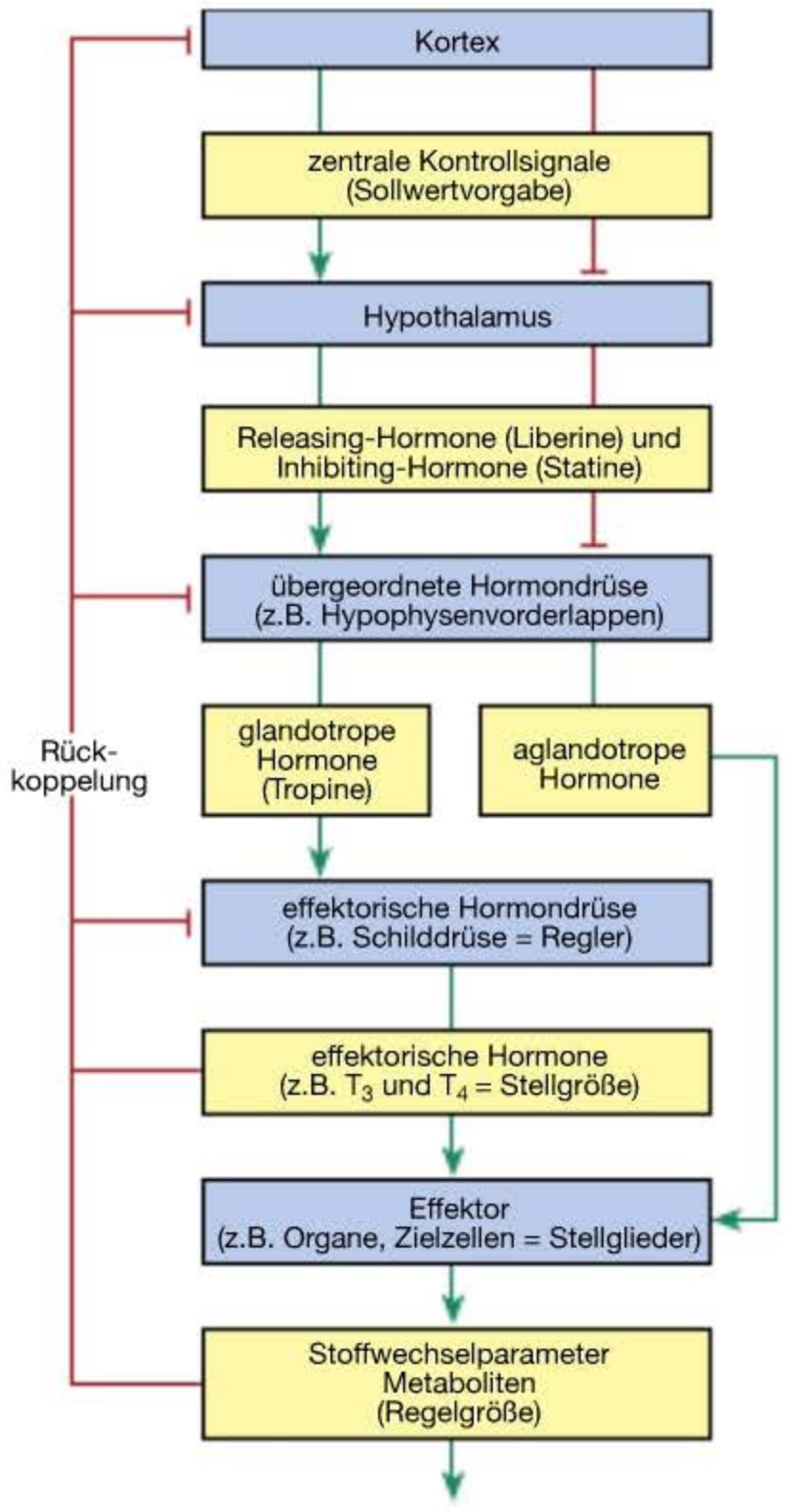


Abb. 18.23 Hormoneller Regelkreis und endokrine Achse.

Regelkreisprinzip und negative Rückkoppelung

Ist- und Sollwert Die Anpassung der Hormonbereitstellung an den aktuellen Bedarf erfolgt in einem Netzwerk von Regelkreisen. Das Prinzip eines hormonellen Regelkreises ist in ➤Abb. 18.23 dargestellt. Die zu regulierende Größe (Regelgröße) ist meist ein Stoffwechselparameter. Der Wert, den die Regelgröße annehmen soll (Sollwert), wird dabei vom Organismus einem geeigneten Regler vorgegeben. Der Regler kann die endokrine Drüse selbst oder eine sie steuernde Einheit sein. Er erhält über Messfühler ständig Informationen über den aktuellen Wert der Regelgröße (Istwert) und vergleicht diesen mit dem Sollwert. Weicht der Istwert vom Sollwert ab, reagiert die endokrine Drüse mit Korrekturschritten, indem sie die Freisetzung ihres Hormons so verändert (steigert oder verringert), dass sich der zu regulierende Stoffwechselparameter wieder an seinen Sollwert annähert. Die Sekretionsrate bzw. die biologisch wirksame Hormonkonzentration ist somit die Stellgröße des Regelkreises, und die Zielzellen des Hormons sind dessen Stellglieder.

Beispielsweise gibt der aktuelle Blutzuckerspiegel (Istwert) den Bedarf an Insulin (Stellgröße) vor, der gedeckt werden muss, um den Blutzuckerspiegel (Regelgröße) in einem Normbereich (Sollwert) zu halten. Steigt der Blutzuckerspiegel, wird durch die β-Zellen des Pankreas mehr Insulin sezerniert. Diese sind dabei zugleich Messfühler und Regler. Durch die Insulinwirkung wird Glucose in der Leber zu Glykogen umgewandelt und vermehrt in Muskelzellen aufgenommen. Folglich sinkt der Blutzuckerspiegel wieder. Leber- und Muskelzellen sind somit die Stellglieder des Regelkreises. Der sinkende Blutzuckerspiegel bremst dann die Insulinausschüttung.

MERKE

Für einen hormonellen Regelkreis gilt: Regelgröße = Stoffwechselparameter, z. B. Blutzuckerspiegel, Istwert = aktueller Wert der Regelgröße, z. B. aktueller Blutzuckerwert, Sollwert = einzustellender Wert der Regelgröße, z. B. Normwert des Blutzuckerspiegels.

Ein Regelkreis ist also in der Lage, Störungen zu kompensieren. Er reguliert dabei prinzipiell in 2 Richtungen: Einer überschießenden Hormonwirkung wird Einhalt geboten, indem die Hormonfreisetzung gebremst wird, während eine unzureichende Wirkung durch vermehrte Hormonbereitstellung beantwortet wird. Dies wird als negative Rückkoppelung (negatives Feedback) bezeichnet.

Regelbreite Natürlich sind einem solchen Regelkreis in seiner Fähigkeit, Störungen zu kompensieren, Grenzen gesetzt. Als Regelbreite wird dabei die maximale, gerade noch kompensierbare Abweichung des Istwerts vom Sollwert bezeichnet.

Adaptation Anhaltend veränderte Anforderungen an ein hormonelles Regelsystem erfordern meist eine Anpassung (Adaptation) an die geänderten Bedingungen. Dies geschieht normalerweise über eine Verstellung des Sollwerts.

Modifizierende Einflüsse Die Elemente eines hormonellen Regelkreises sind einer Reihe von modifizierenden Einflüssen unterworfen:

- So kann etwa die Empfindlichkeit einer Hormondrüse gegenüber dem Stoffwechselparameter durch steuernde Einflüsse verändert werden. Beispielsweise hemmt Noradrenalin im Stress die Insulinausschüttung und unterstützt so den Anstieg des Blutzuckerspiegels, während einige gastrointestinale Hormone die Insulinausschüttung fördern.
- Ein Hormon ist zudem meist auch Teil anderer Regelkreise und somit an der Regulation mehrerer Stoffwechselparameter beteiligt. Insulin reguliert z. B. nicht nur den Blutzuckerspiegel, sondern auch die Konzentration an freien Fettsäuren und Aminosäuren (von denen einige wiederum die Ausschüttung von Insulin stimulieren).
- Die Zielzellen eines Hormons stehen meist auch unter der Kontrolle durch andere Hormone. In den Leberzellen wird etwa die Glykogensynthese nicht nur durch Insulin, sondern auch durch Glucagon geregelt.
- Ein Stoffwechselparameter kann auch unabhängig von der Wirkung des betreffenden Hormons reguliert werden. Beispielsweise verbrauchen Nervenzellen Glucose unabhängig von Insulin.

Endokrine Achse Innerhalb eines Regelkreises wird häufig nicht nur die Größe des zu regulierenden Stoffwechselparameters gemessen, sondern auch die Konzentration an freiem Hormon. Diese ist dabei selbst Regelgröße. So kann ein Hormon seine eigene Synthese und Freisetzung hemmen, indem es auf die hormonproduzierende Drüse selbst einwirkt (ultrakurze Rückkoppelung) und/oder die Freisetzung eines übergeordneten Hormons unterdrückt, das die Hormonausschüttung stimuliert (kurze Rückkoppelung, lange Rückkoppelung). Eine solche Organisationsstruktur wird als endokrine Achse bezeichnet (➤ Abb. 18.23). Die Schilddrüsenhormone hemmen z. B. ihre eigene Freisetzung, indem sie durch negative Rückkoppelung die Ausschüttung von TRH und TSH hemmen, also von jenen übergeordneten Hormonen aus Hypothalamus und Hypophyse, welche ihre Freisetzung veranlassen.

MERKE

Hormonsynthese und Sekretion unterliegen meist der Kontrolle durch negative Rückkoppelung.

Positive Rückkoppelung

Im Rahmen des Menstruationszyklus steigen die Gonadotropine FSH und LH präovulatorisch an. Dieser Anstieg kommt durch eine transiente positive Rückkoppelung zustande, die darauf beruht, dass Östrogene (und Progesteron) die Empfindlichkeit der Hypophyse für GnRH erhöhen und die Frequenz der pulsatilen GnRH-Sekretion gesteigert wird (➤ Kap. 17.1).

Interaktionen der Regelkreise

Neuroendokrine Interaktion Zwischen dem endokrinen System und dem autonomen Nervensystem bestehen enge anatomische und funktionelle Zusammenhänge und Wechselwirkungen. Alle endokrinen Drüsen werden durch autonome Nerven innerviert, welche die Hormonsekretion direkt oder über die Regulation der Durchblutung kontrollieren. Umgekehrt beeinflussen zahlreiche Hormone die Funktion des Nervensystems.

Neurosekretorische Zellen wandeln direkt neuronale Signale in endokrine Signale um. Zu diesen zählen bestimmte Neurone des Hypothalamus (Freisetzung von Releasing- und Inhibiting-Hormonen, ADH und Oxytocin) und die chromaffinen Zellen des Nebennierenmarks (die Adrenalin und Noradrenalin sezernieren).

Einige Botenstoffe wirken nicht nur als klassische periphere Hormone, sondern gleichfalls als Neurotransmitter im Nervensystem: Wird Adrenalin aus dem Nebennierenmark ausgeschüttet, ist es ein Hormon, wird es dagegen an den Synapsen des Nervensystems freigesetzt, ist es ein Neurotransmitter. Eine Reihe gastrointestinaler Hormone, wie Cholecystokinin, Gastrin, Sekretin oder VIP, sind zugleich Neurotransmitter im ZNS.

Interaktionen mit dem Immunsystem Auch zwischen endokrinem System und Immunsystem bestehen enge Wechselwirkungen. Einerseits wird das Immunsystem durch bestimmte Hormone wie Glucocorticosteroide, Sexualhormone, Schilddrüsenhormone, Wachstumshormon, Prolactin oder Catecholamine moduliert. Andererseits sezernieren die Zellen des Immunsystems eine breite Palette von humoralen Faktoren, Zytokine, welche auch auf den Hypothalamus wirken und die Sekretion einer Reihe von Hormonen beeinflussen können. Verallgemeinernd kann gesagt werden, dass eine Aktivierung des Immunsystems zu einer vermehrten Freisetzung hypophysärer Hormone führt. Beispielsweise fördert von Monozyten gebildetes Interleukin-1β über vermehrte CRH- und ACTH-Bildung die Freisetzung von Cortisol (➤ Abb. 18.32). Manche Immunzellen sind selbst zur Synthese und Freisetzung von ACTH befähigt. Wahrscheinlich können manche Zytokine auch direkt auf die Hormondrüsen einwirken.

Hormonrezeptoren und intrazelluläre Signalweiterleitung

Bindung an Hormonrezeptoren

Agonisten und Antagonisten Hormone entfalten ihre Wirkung, indem sie an ihren Zielzellen an Rezeptoren binden. Führt dies zur Auslösung einer spezifischen Zellantwort, wird das Hormon als **Agonist** bezeichnet. Hormonähnliche Moleküle können bisweilen ebenfalls an Rezeptoren binden. Sie sind jedoch nicht in der Lage, die Rezeptoren zu aktivieren und die spezifische Zellantwort auszulösen. Da sie jedoch durch ihre Bindung an den Hormonrezeptor die Agonisten von diesem verdrängen, unterdrücken sie spezifische Hormonantworten. Sie werden daher als reine **Antagonisten** bezeichnet. Partielle Antagonisten wirken in Abwesenheit eines stärker wirkenden Liganden als Agonisten, in dessen Anwesenheit verhindern sie jedoch seine Wirkung zugunsten ihrer eigenen. Endogen gebil-

dete Rezeptorantagonisten können Teil von Regelkreisen sein. Beispielsweise blockiert von neutrophilen Granulozyten gebildetes Corticostatin die ACTH-Rezeptoren.

Intrazelluläre Signaltransduktion Die Bindung des Hormons an den Rezeptor ändert die sterische Konformation des Rezeptormoleküls. Dieses tritt dann mit anderen intrazellulären Molekülen in Wechselwirkung und löst eine Kaskade von Effektormechanismen aus, also biochemische Ereignisse, die letztlich zum zellulären Effekt führen. Meist übernehmen in diesem Zuge sog. Second Messenger als intrazelluläre Botenstoffe wichtige Aufgaben für die Signalweiterleitung.

MERKE

Intrazelluläre Signaltransduktion ist die Bezeichnung für die Gesamtheit aller Vorgänge, die das Signal eines Hormons nach dessen Bindung an seinen Rezeptor in der Zelle weiterleiten, modulieren, verstärken oder hemmen.

Rezeptorspezifität Die meisten Rezeptoren binden nur „ihr" Hormon, sind also spezifisch, einige können jedoch auch mehrere Hormone binden. Cortisol bindet ebenso gut an den Mineralocorticoidrezeptor wie Aldosteron. Die Hormonspezifität wird jedoch dadurch erreicht, dass Cortisol in den Zielzellen für Aldosteron rasch zum unwirksamen Cortison umgewandelt wird. Es kann daher nicht auf den Rezeptor zugreifen.

Klinik Bindung an Hormonrezeptoren

Autoantikörper Im Zuge von sog. Autoimmunerkrankungen kann es zur Bildung von Antikörpern kommen, die sich gegen Bestandteile eines Hormonrezeptors richten. Solche Autoantikörper können sowohl hemmend als auch stimulierend wirken. Ein Beispiel ist der TSH-Rezeptor der Schilddrüsenzellen. Bilden sich gegen ihn hemmende Antikörper aus, kann TSH nicht wirksam werden und es entwickelt sich eine Schilddrüsenunterfunktion, wie dies beispielsweise bei der Hashimoto-Thyreoiditis der Fall sein kann. Stimulierende Autoantikörper gegen die TSH-Rezeptoren finden sich hingegen beim Morbus Basedow und haben eine Schilddrüsenüberfunktion zur Folge.

Pharmaka Eine Reihe von Pharmaka hat eine große klinische Bedeutung, weil sie entweder als Agonisten oder Antagonisten von Hormonen an deren Rezeptoren binden und in der Behandlung verschiedener Erkrankungen eingesetzt werden können. Beispiele für Hormonantagonisten sind Angiotensin-II-Rezeptorenblocker (z. B. Losartan) oder Aldosteronantagonisten (z. B. Spironolacton) zur Behandlung des Bluthochdrucks. Breiten Einsatz als Hormonagonist findet z. B. Cortison, das bei zahlreichen entzündlichen Erkrankungen eingesetzt wird.

Hormonrezeptortypen

Die Hormonrezeptoren müssen für ihre Liganden leicht erreichbar sein. Es sind 2 Typen von Hormonrezeptoren zu unterscheiden (➤ Tab. 18.4):

- **Membranrezeptoren:** Sie finden sich an der Zelloberfläche und sind Rezeptoren für hydrophile Hormone (Peptid- und Proteinhormone), welche die Zellmembran nicht passieren können.
- **Intrazelluläre Rezeptoren:** Die Rezeptoren für lipophile Hormone (Steroidhormone und Schilddrüsenhormone) finden sich hingegen im Intrazellulärraum.

Membranrezeptoren Alle Membranrezeptoren sind nach einem einheitlichen Bauprinzip konstruiert. Sie bestehen aus (➤ Abb. 18.24):

Tab. 18.4 Hormonrezeptortypen.

Subtypen	Signaltransduktionswege	Beispiele
Membranrezeptoren		
G-Protein-gekoppelte Rezeptoren	Adenylatcyclase – cAMP – Proteinkinase A (PKA)	Glucagon
	IP_3 – Ca^{2+}, DAG und Proteinkinase C (PKC)	Bildung von Arachidonsäure und Eicosanoiden
enzymgekoppelte Rezeptoren	Rezeptor-Tyrosinkinase, mitogenaktivierte Proteinkinasekaskaden	Insulin, IGF-1, Nerve-Growth-Faktor (NGF), Fibroblast-Growth-Faktor (FGF), Platelet-Derived-Growth-Faktor (PDGF), Epidermal-Growth-Faktor (EGF)
	Tyrosinkinase-gekoppelter Rezeptor	Wachstumshormon (GH), Prolactin, Leptin, Interleukine, Interferon-γ, Erythropoietin
	Rezeptor-Serin-Threonin-Kinase	Transforming-Growth-Faktor-β
	Guanylatcyclase-Membranrezeptor	ANP, Urodilatin, C-Typ-natriuretisches Peptid (CNP)
ionenkanalgekoppelte Rezeptoren	Rezeptoren sind Bestandteil eines Ionenkanals und öffnen diesen	nikotinischer Acetylcholinrezeptor, γ-Aminobuttersäure(GABA)-Rezeptoren, Glutamatrezeptoren
Rezeptoren für Transportproteine	nur Vermittlungsfunktion, keine direkte Signalfunktion	LDL, Transferrin, Immunglobuline, Glykoproteine (z. B. Thyreoglobulin), Leptin oder IGF-2
intrazelluläre Rezeptoren		
Typ-1-Rezeptoren (Zytoplasma)	Freisetzung eines Hitzeschockproteins, DNA-Transkription im Zellkern	Glucocorticoide, Mineralocorticoide, Androgene, Progesteron
Typ-2-Rezeptoren (Zellkern)	Hormonbindung aktiviert die Rezeptoren als Transkriptionsfaktoren	Schilddrüsenhormone, Calcitriol, Östrogene, Retinolsäure (Retinoid-X-Rezeptor)

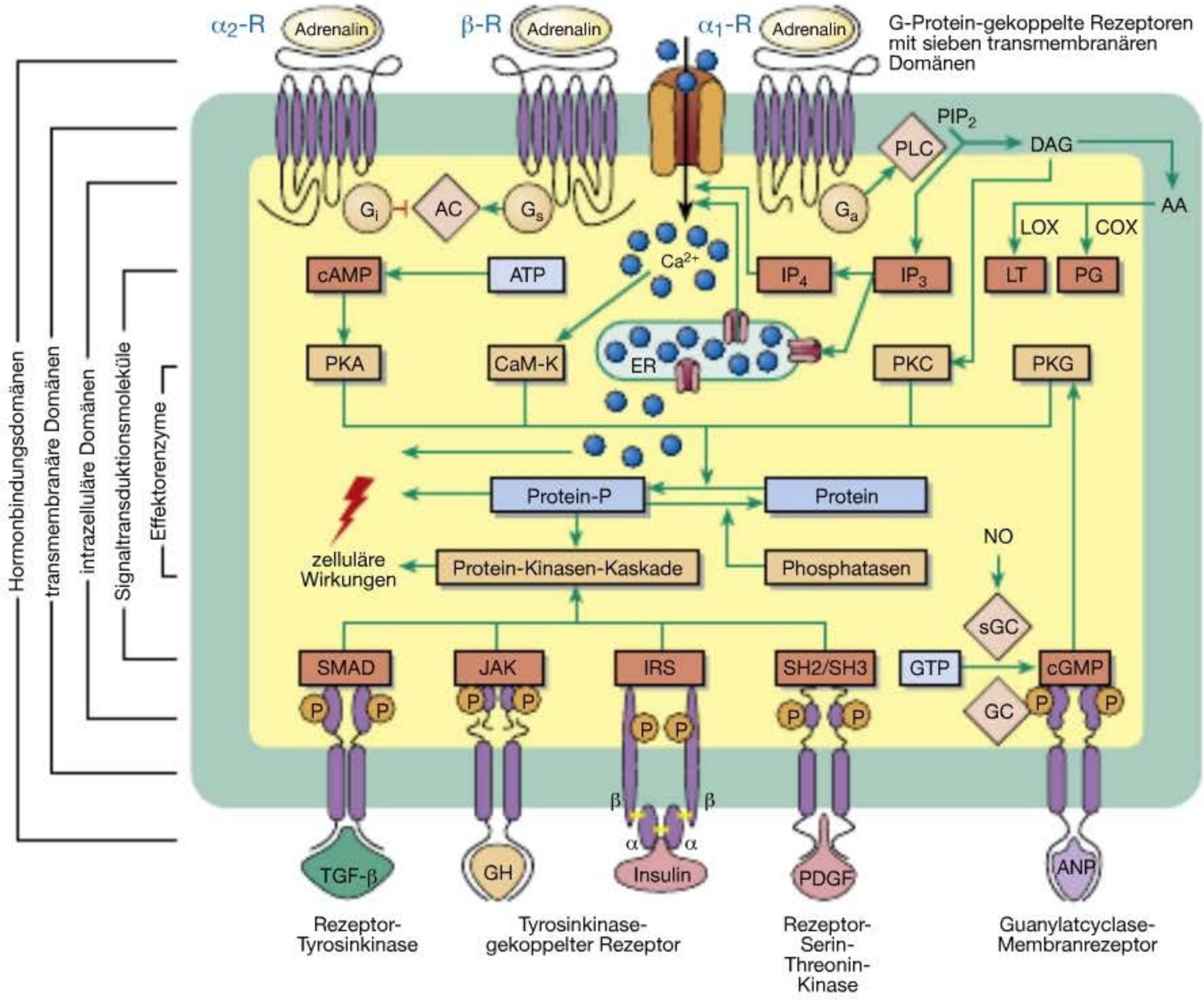


Abb. 18.24 Membranrezeptoren und wichtige Mechanismen intrazellulärer Signaltransduktion. Dargestellt sind Signaltransduktionsmoleküle, die an die intrazellulären Domänen der Rezeptoren binden. Außer den G-Protein-gekoppelten Rezeptoren liegen alle Rezeptoren in ihrer aktiven Form als Dimere vor, die nach Bindung des Hormons gebildet werden. Eine Ausnahme bildet der Insulinrezeptor, der schon vor Hormonbindung ein durch Disulfidbrücken verbundenes Heterotetramer bildet. Die angegebenen Hormone stehen stellvertretend für andere Hormone. Protein-P = Proteinphosphorylierung, G = G-Protein, SH2/SH3 = Src-(Rous Sarcoma viral oncogenic Protein-)Homologie-Domäne Typ 2 bzw. 3, Shc = Src and Collagen Homology Protein, IRS = Insulinrezeptor-Substratprotein, JAK = Janus-assoziierte Kinasen, STAT = Signal Transducer and Activator of Transcription, SMAD = Protein der Mad/smar-Familie, GTP = Guanosintriphosphat, cGMP = zyklisches Guanosinmonophosphat, AC = Adenylatcyclase, PDE = Phosphodiesterase, PKA = Proteinkinase A, IP_3 = 1,4,5-Inositoltrisphosphat, IP_4 = 1,3,4,5-Inositoltetrakisphosphat, PLC = Phospholipase C, PKC = Proteinkinase C, PIP_2 = Phosphatidylinositol-4,5-Bisphosphat, DAG = 1,2-Diacylglycerol, PLA_2 = Phospholipase A_2, AA = Arachidonsäure, LOX = 5-Lipoxygenase, COX = Cyclooxygenase, LT = Leukotriene, PG = Prostaglandine, GC = Guanylatcyclase, PKG = Proteinkinase G, CaM-K = Calcium-Calmodulin-Kinase; Einzelheiten s. Text.

- einer oder mehreren für die Hormonbindung zuständigen extrazellulären Domäne(n),
- einer oder mehreren transmembranären Domäne(n) und
- einer oder mehreren intrazellulären Domäne(n), welche die intrazelluläre(n) Signaltransduktionskaskade(n) aktivieren.

Die Membranrezeptoren werden nach Bau und Funktionsprinzip in 4 Klassen eingeteilt:

- G-Protein-gekoppelte Rezeptoren,
- enzymgekoppelte Rezeptoren,
- ionenkanalgekoppelte Rezeptoren,
- Rezeptoren für Transportproteine.

G-Protein-gekoppelte Membranrezeptoren

Aufbau Alle G-Protein-gekoppelten Rezeptoren bestehen aus einer einzelnen Polypeptidkette mit 7 transmembranären α-helikalen Domänen, einem extrazellulär gelegenen N-terminalen und einem intrazellulär gelegenen C-terminalen Ende, mit dem der Rezeptor in Wechselwirkung mit GTP-bindenden Proteinen (G-Proteine) tritt, die ihrerseits aktivierend oder hemmend auf nachgeschaltete Effektormoleküle einwirken.

G-Protein und Wirkungen Ein G-Protein ist ein heterotrimerer Komplex aus 3 Proteinuntereinheiten: Gα, Gβ und Gγ. Die Gα-Untereinheiten kommen in über 20 verschiedenen

Tab. 18.5 Wirkung von G-Proteinen.

G-Protein	Wirkung	Beispiel
$G\alpha_s$	+ Adenylatcyclase	β-Rezeptoren
$G\alpha_i$	– Adenylatcyclase + muskarinerge Acetylcholinrezeptoren + Ionenkanäle + Phospholipase	α_2-Rezeptoren M_2-Rezeptoren, M_4-Rezeptoren
$G\alpha_q$	+ Phospholipase C-β + Phospholipase A_2	α_1-Rezeptoren
$G\alpha_o$	+ Ionenkanäle	
$G\alpha_{12/13}$	+ Rho-Kinase	Struktur des Zytoskeletts
Gβγ	+ nikotinerge Acetylcholinrezeptoren – Calciumkanäle	

+= Stimulation, – = Hemmung

Formen vor, welche die Aktivitäten unterschiedlicher Effektoren regulieren können (➔ Tab. 18.5). Ein Rezeptortyp kann dabei mit einem oder mehreren unterschiedlichen G-Protein-Typen interagieren (Rezeptorpromiskuität). In Abwesenheit eines Liganden ist das G-Protein inaktiv. Alle 3 Untereinheiten sind zu einem Komplex assoziiert, und die Gα-Untereinheit hat GDP gebunden. Bindet ein Ligand nun an den Rezeptor, so wird an der Gα-Untereinheit GDP gegen GTP ausgetauscht, und der Komplex dissoziiert in die Gα-GTP-Untereinheit und die Gβγ-Untereinheit. Dadurch wird Gα aktiviert und kann an Effektormoleküle binden. Gα besitzt eine intrinsische GTPase-Aktivität, durch deren Wirkung das gebundene GTP zu GDP dephosphoryliert wird. Gα inaktiviert sich hiermit selbst und trägt so zur Beendigung der Hormonwirkung bei. Anschließend assoziiert Gα-GDP wieder mit Gβγ zu einem heterotrimeren Komplex, und das G-Protein steht für einen neuen Reaktionszyklus zur Verfügung. Auch die Gβγ-Untereinheit kann an bestimmte Effektormoleküle binden.

Die Interaktion von G-Protein und Effektormolekül ist ein entscheidender Schritt, durch den die weiteren Wege der intrazellulären Signaltransduktion festgelegt werden (➔ Abb. 18.24)

Adenylatcyclase – cAMP – Proteinkinase A (PKA) Zyklisches Adenosinmonophosphat (cAMP) wird durch die Aktivität der membranständigen Adenylatcyclase (AC) aus ATP gebildet. Die Aktivität der AC wird durch $G\alpha_s$ stimuliert und durch $G\alpha_i$ gehemmt.

186 Text: Proteinkinase A und Effektorproteine

Klinik Störungen der Signaltransduktion

Aktivierung von G-Proteinen Das Toxin des Choleraerregers Vibrio cholerae (Choleratoxin) führt zu einer permanenten Aktivierung von $G\alpha_s$ und somit zu einer Erhöhung der cAMP-Konzentration. An den Epithelzellen des Darms führt dies durch dauerhafte Aktivierung von Chloridkanälen zu einer massiven Chloridsekretion, die lebensbedrohliche Durchfälle nach sich zieht. Ähnlich führt das Toxin des Keuchhustenerregers Bordetella pertussis (Pertussistoxin) zu einer permanenten Hemmung von $G\alpha_i$ und zu intrazellulärer cAMP-Erhöhung.

Mutation von G-Proteinen Selten kann es durch Mutationen von $G\alpha_s$ (Gain-of-Function-Mutation) zur permanenten Aktivierung des G-Proteins kommen, wie z. B. bei der fibrösen Dysplasie (McCune-Albright-Syndrom), einem Syndrom mit mehrfachen endokrinen Erkrankungen und Knochendeformationen.

IP_3 – Ca^{2+}, DAG und Proteinkinase C (PKC) Gαq führt zu einer Aktivierung der Phospholipase C-β (PLC-β), welche das membrangebundene Phospholipid Phosphatidylinositol-4,5-Bisphosphat (PIP_2) zu 1,2-Diacylglycerol (DAG) und 1,4,5-Inositoltrisphosphat (1,4,5-IP_3) spaltet. Beide Produkte wirken als Second Messenger:

- 1,4,5-IP_3 setzt Calcium aus intrazellulären Speichern frei. Dies erzeugt ein Signal, das den Calciumeinstrom in die Zellen stimuliert (kapazitativer Calciumeinstrom). Außerdem dürfte aus 1,4,5-IP_3 gebildetes 1,3,4,5-IP_4 (Inositoltetrakisphosphat) ebenfalls Calciumkanäle in der Zellmembran öffnen. Die Calciumionen wirken selbst als bedeutsame Second Messenger und lösen eine Vielzahl von zellulären Wirkungen aus, u. a. die Steuerung der Aktivität von Enzymen, Ionenkanälen, Transportproteinen und des Zytoskeletts. Calcium bindet auch an ein spezielles Bindungsprotein, nämlich Calmodulin. Der Calcium-Calmodulin-Komplex aktiviert seinerseits calmodulinabhängige Proteinkinasen (CaM-Kinasen), die durch Serin- und Threoninphosphorylierung wiederum Effektorproteine steuern.
- DAG, das auch aus Phosphatidylcholin (durch die PLC_{PC}) oder aus Phosphatidsäure (Phospholipase D) gebildet werden kann, aktiviert die Proteinkinase C (PKC). Die PKC kommt in verschiedenen Isoformen vor, von denen einige zur Entfaltung ihrer Aktivität einen Anstieg des intrazellulären Calciums benötigen. Sie reguliert durch Phosphorylierung von Serin- und Threoninresten bestimmter Effektorproteine deren biologische Aktivität. Zu den zahlreichen Substraten der PKC gehören u. a. Ionenkanäle, Ionentransporter und Enzyme, welche die Transkription regulieren.

Lipidabbauprodukte und Eicosanoide Die Phospholipase A_2 (PLA_2) spaltet aus DAG und aus Triglyceriden der Zellmembran die Arachidonsäure (AA) ab, eine mehrfach ungesättigte Fettsäure. Aus AA werden die Eicosanoide gebildet, eine breite Gruppe von Mediatoren, die als intrazelluläre Signalmoleküle und als autokrine oder parakrine Mediatoren mit unterschiedlichen Wirkungen dienen. Zu den wichtigsten Vertretern gehören die Prostaglandine, Prostacycline und Thromboxane (durch die Cyclooxygenasen COX-1 und COX-2 gebildet), Leukotriene und HETE (5-Lipoxygenase, LOX), Hepoxylin (15-Lipoxygenase) sowie Epoxyeicosatriensäure und Hydroxyeicosatetriensäure (Epoxygenase; Cytochrom P-450).

Enzymgekoppelte Membranrezeptoren

Einige Hormone, Wachstumsfaktoren und Zytokine vermitteln ihre Wirkung über Rezeptoren, deren intrazelluläre Domänen entweder selbst Tyrosinkinaseaktivität aufweisen (Rezeptor-

Tyrosinkinasen) oder intrazelluläre Proteine mit Tyrosinkinaseaktivität rekrutieren (Tyrosinkinase-gekoppelte Rezeptoren). Ihre Aktivierung löst eine Kaskade von Modifikationen intrazellulärer Signalmoleküle aus, durch deren Wirkung schließlich zahlreiche zelluläre Effekte und die Transkription von Genen gesteuert werden (➤ Abb. 18.24).

Die Phosphorylierung der Proteine kann deren Funktionszustand modifizieren (z. B. Aktivierung einer Enzymaktivität) oder wichtige Andockstellen für weitere Proteine schaffen. Die andockenden Proteine verfügen meist über eigene Bindungsstellen, sog. SH2- und SH3-Domänen, die ihre Ankoppelung an die Phosphotyrosinreste der Partnerproteine gestatten. SH2- und SH3-Domänen finden sich in zahlreichen Signalmolekülen, wie der PLC-γ, der PI-3K und den GTPase-aktivierenden Proteinen (GAP).

Rezeptor-Tyrosinkinasen Rezeptor-Tyrosinkinasen sind Rezeptoren mit integrierter Tyrosinkinaseaktivität. Über sie wirken Hormone wie Insulin, IGF-1, Nerve-Growth-Faktor (NGF), Fibroblast-Growth-Faktor (FGF), Platelet-Derived-Growth-Faktor (PDGF) und Epidermal-Growth-Faktor (EGF).

Mitogenaktivierte Proteinkinasekaskaden Bindet der jeweilige Ligand an seinen Rezeptor, so fügen sich 2 benachbarte monomere Rezeptoren zu einem Dimer zusammen. Die Rezeptoren für Insulin und IGF-1 liegen schon im unbesetzten Zustand als Dimere vor. Nach Bindung des Liganden phosphorylieren sich die intrazellulären Teile des Rezeptormoleküls gegenseitig (Autophosphorylierung). Die dadurch aktivierte Rezeptor-Tyrosinkinase bindet nun an ein oder mehrere Adapterproteine mit SH2-/SH3-Domänen (z. B. Grb2 oder IRS-1) und phosphoryliert auch diese. Grb2 aktiviert nun ein weiteres Protein, das als Guanin-Nukleotid-Austauschfaktor wirkt (z. B. mSOS) und seinerseits ein kleines, monomeres G-Protein (z. B. ras oder rac) aktiviert, indem es GDP gegen GTP austauscht. Das kleine G-Protein leitet dann das Signal auf Protein-Serin/Threonin-Kinasen (z. B. raf) weiter, die wiederum das Signal durch Phosphorylierung auf nachgeschaltete Kinasen (z. B. MEK) weiterleiten und verstärken. Diesem Schritt folgt die Phosphorylierung von weiteren Kinasen, den sog. mitogenaktivierten Proteinkinasen (MAPK, z. B. ERK), die ihrerseits zahlreiche Zielproteine im Zytosol und im Zellkern ansteuern. Diese komplexen Kinasekaskaden werden allgemein als mitogenaktivierte Proteinkinasekaskaden bezeichnet (s. a. ➤ Abb. 18.36).

Phosphatidylinositol-3-Kinase (PI-3K) An den aktivierten Insulinrezeptor docken die Insulinrezeptor-Substratproteine (IRS1–4) an (➤ Abb. 18.24, ➤ Abb. 18.36). Sie werden ebenfalls durch Phosphorylierung aktiviert und fungieren wiederum als Andockstellen und Aktivatoren für viele weitere Signaltransduktionsmoleküle. Zu ihnen zählt das Enzym Phosphatidylinositol-3-Kinase (PI-3K), das 4 verschiedene Lipidprodukte erzeugt:

- Phosphatidylinositol-3-phosphat (PI(3)P),
- Phosphatidylinositol-(3,4)-bisphosphat ($PI(3,4)P_2$),
- Phosphatidylinositol-(3,5)-bisphosphat ($PI(3,5)P_2$),
- Phosphatidylinositol-(3,4,5)-trisphosphate ($PI(3,4,5)P_3$).

Die in der Zellmembran verankerten $PI(3,4)P_2$ und $PI(3,4,5)P_3$ binden nun die Proteinkinase B (PKB, auch Akt genannt). Die PKB wird sodann durch $PI(3,4,5)P_3$-abhängige Kinasen (PDK1 und PDK2) phosphoryliert und somit aktiviert. Zu den stromabwärts gelegenen Zielen der PKB zählen Enzyme für die Regulation der Glykogensynthese, der Glykolyse oder der Glucosetransporter GLUT-4.

Tyrosinkinase-gekoppelte Rezeptoren Tyrosinkinase-gekoppelte Rezeptoren sind Rezeptoren, deren intrazelluläre Domänen selbst keine Tyrosinkinaseaktivität besitzen, die jedoch Proteine, denen eine solche innewohnt, rekrutieren. Über sie wirken das Wachstumshormon (GH), Prolactin, Leptin, Interleukine, Interferon-γ und Erythropoietin. Auch hier führt die Hormonbindung an den Rezeptor zur Bildung eines Rezeptordimers, dessen intrazelluläre Domänen sodann sog. Janus-assoziierte-Kinasen (JAK-1 und JAK-2) rekrutieren. Zu den wichtigsten JAK-Substraten zählen die Signal-Transducer-and-Activator-of-Transcription-Proteine (STAT), die wichtige Aufgaben in der Regulation der Zellproliferation und Zelldifferenzierung erfüllen. STAT-Proteine werden nach Assoziation mit dem Hormonrezeptor phosphoryliert und bilden ihrerseits Dimere, die in den Zellkern wandern und die Transkription von Genen regulieren. JAK-2 kann aber auch den MAPK-Weg und über IRS1/2 den PI-3K-Weg aktivieren.

Rezeptor-Serin-Threonin-Kinase Sie funktionieren analog zu den Rezeptor-Tyrosinkinasen, jedoch haben die intrazellulären Domänen intrinsische Serin-Threonin-Kinase-Aktivität. Zu den Liganden dieser Rezeptoren gehören die Mitglieder der Transforming-Growth-Faktor-β(TGF-β)-Familie. Intrazellulär werden die Signale durch sog. Smad-Proteine an den Zellkern weitergeleitet, wo sie die Genexpression regulieren.

Guanylatcyclase-Membranrezeptoren Die Bildung von zyklischem Guanosinmonophosphat (cGMP) wird durch die Guanylatcyclase katalysiert, ähnlich der Bildung von cAMP durch die Adenylatcyclase, jedoch ohne Mitwirkung von G-Proteinen. Die Guanylatcyclase kommt einerseits membrangebunden als Guanylatcyclase-Membranrezeptor, andererseits auch als lösliches Enzym im Zytoplasma der Zellen vor (lösliche Guanylatcyclase, ➤ Abb. 18.24). Hormone, die an Guanylatcyclase-Membranrezeptoren binden, sind ANP und Urodilatin sowie C-Typ-natriuretisches-Peptid (CNP). Die lösliche Guanylatcyclase kann keine Hormone binden. Das Enzym wird durch die Bindung von Stickstoffmonoxid (NO) aktiviert. NO wird unter Abspaltung von Citrullin aus L-Arginin durch die NO-Synthase (NOS) gebildet. NO ist ein überaus kurzlebiges Molekül, das jedoch sehr leicht durch Zellmembranen diffundieren kann und daher seine Wirkung nicht nur in der Zelle, in der es gebildet wurde, sondern auch in benachbarten Zellen zu entfalten vermag. cGMP bindet schließlich an die cGMP-abhängige Proteinkinase (Proteinkinase G; PKG), welche sodann durch Phosphorylierung von Effektorproteinen die zellulären Wirkungen vermittelt.

187 Text: NOS-Isoformen

Ionenkanalgekoppelte Membranrezeptoren

Einige Hormone und Transmitter wirken, indem sie an Rezeptoren binden, die selbst Bestandteil eines Ionenkanals sind. Sie steuern direkt die Öffnung dieses Kanals. Zu den liganden-gesteuerten Kanälen gehören der nikotinische Acetylcholinrezeptor sowie Kanäle, die durch Serotonin, GABA, Glycin und Glutamat reguliert werden.

Membranrezeptoren für Transportproteine

Diese Rezeptoren üben selbst keine Signalweiterleitungsfunktion aus. Sie vermitteln jedoch die endozytotische Aufnahme des an den Rezeptor gebundenen Liganden in die Zelle (rezeptorvermittelte Endozytose) oder dessen Durchschleusung durch die Zelle (Transzytose). Zu dieser Gruppe gehören Rezeptoren für LDL, Transferrin, Immunglobuline, Glykoproteine (z. B. Thyreoglobulin), Leptin oder IGF-2. Sie spielen eine wichtige Rolle bei der Wiederverwertung von Hormonrezeptoren (Rezeptor-Recycling), bei der Aufnahme von Cholesterin in die Zellen, als Schutz vor Hormonüberflutung durch Herabregulation von Rezeptoren sowie der Elimination bestimmter Hormone und störender Liganden.

Intrazelluläre Rezeptoren

Lipophile Hormone, wie die Steroidhormone, Calcitriol und die Schilddrüsenhormone, aber auch Eicosanoide und Signalmoleküle, wie Retinoide oder langkettige Fettsäuren, können die Zellmembran leicht passieren. Sie vermitteln ihre Wirkung durch Bindung an spezielle intrazellulär lokalisierte Rezeptorproteine, die entweder im Zytoplasma (Typ-1-Rezeptoren) oder im Zellkern (Typ-2-Rezeptoren) lokalisiert sein können und als ligandengesteuerte Transkriptionsfaktoren fungieren (➤ Abb. 18.25).

Hormone, die über intrazelluläre Rezeptoren wirken, entfalten ihre genomischen Wirkungen relativ langsam, da sie die Neusynthese von Proteinen voraussetzen. Allerdings werden einige Hormoneffekte auch rasch durch nichtgenomische Wirkungen vermittelt.

Typ-1-Rezeptoren Zu den Typ-1-Rezeptoren gehören jene für Glucocorticoide, Mineralocorticoide, Androgene und Progesteron. Sie befinden sich im Zytoplasma und liegen in Verbindung mit einem Hitzeschockprotein (HSP-90) vor. Bindet das Hormon an den Rezeptor, so löst sich HSP-90 aus dem Hormon-Rezeptor-Komplex, der daraufhin mit einem zweiten Hormon-Rezeptor-Komplex ein Homodimer bildet. Dieses wandert dann in den Zellkern, bindet an spezifische hormonresponsive Elemente (HRE) der DNA und induziert die Transkription hormonspezifischer Enzyme und Transportproteine (Induced Proteins).

Typ-2-Rezeptoren Typ-2-Rezeptoren sind jene für die Schilddrüsenhormone, Calcitriol, Östrogene und Retinolsäure (Retinoid-X-Rezeptor). Die nukleären Rezeptoren können auch ohne Hormonbindung an die DNA gebunden sein. Sie haben in dieser Form eine unterdrückende Wirkung auf die Transkription. Hormonbindung aktiviert sie als Transkriptionsfaktoren, wobei die Hormon-Rezeptor-Komplexe Heterodimere bilden (z. B. Schilddrüsenhormon-Rezeptor/Retinoid-X-Rezeptor). Zur Gruppe der nukleären Rezeptoren gehören auch die sog. Peroxisome-Proliferator-Activated-Receptors (PPAR), die bestimmte Prostaglandine und langkettige Fettsäuren binden und wichtige Regulatoren im Glucose- und Lipidhaushalt sind.

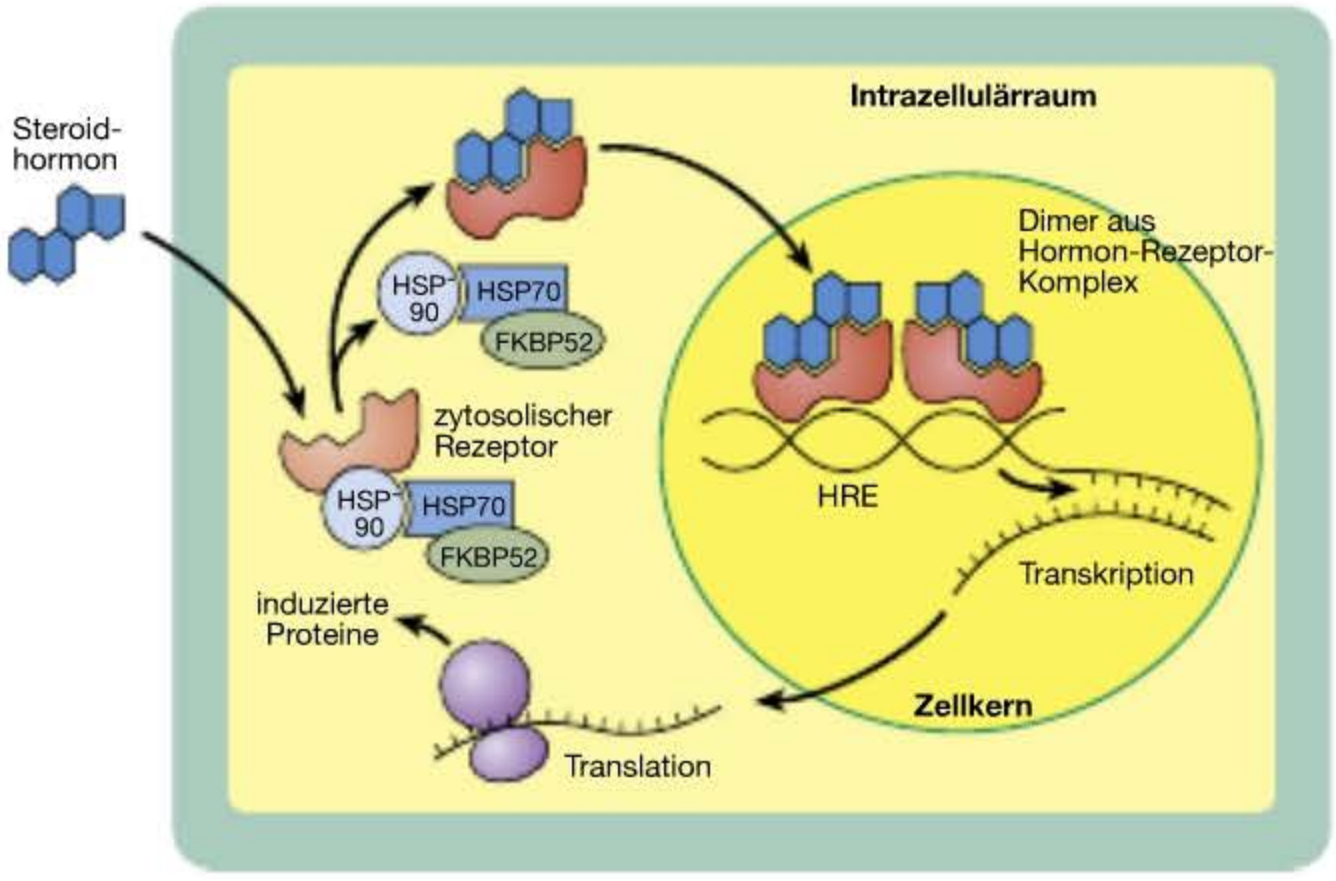


Abb. 18.25 Wirkmechanismus intrazellulärer Hormonrezeptoren. Einzelheiten s. Text.

Rezeptorregulation

Desensitisierung Wird eine Zielzelle einer anhaltend hohen Konzentration an Hormon ausgesetzt, so verringert sie ihre Rezeptorzahl (Rezeptor-Herabregulation). Dies kann entweder dadurch geschehen, dass der Rezeptor internalisiert wird (durch rezeptorvermittelte Endozytose) oder dass weniger Rezeptoren synthetisiert werden. Die Zielzellen werden hierdurch für das Hormon unempfindlich („desensitization").

Rezeptorinaktivierung Die Hormonwirkung kann auch auf Ebene der Signalweiterleitung unterdrückt werden. So können G-Protein-gekoppelte Rezeptoren durch PKA-vermittelte Phosphorylierung inaktiviert werden.

Rebound-Phänomen Umgekehrt kann eine lang anhaltende Hemmung von Rezeptoren zu verstärkter Empfindlichkeit der Zielzelle für den Agonisten führen. Fällt dann die Hemmung der Rezeptoren abrupt weg, kann diese selbst bei normaler Hormonkonzentration zu übermäßig starker Hormonwirkung Anlass geben.

Hormonelle Störungen

Störungen können klinisch unter dem Bild einer übermäßigen oder mangelnden Hormonwirkung in Erscheinung treten. Grundsätzlich können sie alle Ebenen des endokrinen Systems betreffen: Synthese, Sekretion, Transport, Metabolisierung, Wirkung am Rezeptor und die intrazelluläre Signalweiterleitung.

Hormonüberfunktion

Ursache ist meist eine Überproduktion durch die Hormondrüse selbst (autonomes Adenom) oder durch einen hormonproduzierenden Tumor (paraneoplastische Hormonproduktion). Außerdem kann eine vermehrte exogene Hormonzufuhr (Medikamente), mangelnde Inaktivierung oder Ausscheidung des Hormons (Leber- oder Niereninsuffizienz), ein Mangel an Transportprotein oder ein Mangel an antagonistisch wirkenden Hormonen zu absolutem oder relativem Hormonüberschuss führen. Auch Autoantikörper, welche die Rezeptoren stimulieren und die Hormonwirkung imitieren können, sowie Gain-of-Function-Mutationen des Hormonrezeptors oder von intrazellulären Signaltransduktionsmolekülen, die zu permanenter, von der Hormonbindung unabhängiger Aktivierung führen, können das klinische Bild der Hormonüberfunktion bewirken, obwohl die Konzentration des Hormons selbst nicht erhöht oder sogar erniedrigt ist.

Hormonmangel

Ursache kann ein quantitativer Mangel oder eine fehlende Wirksamkeit des Hormons an seinen Zielzellen sein. Gründe sind verminderte oder fehlende Produktion durch die Hormondrüse (Zerstörung durch Tumor, autoimmune Prozesse, Entzündung oder Ischämie), fehlende Sekretion oder falscher Sekretionsrhythmus, fehlende Aktivierung bzw. Konversion unreifer Vorstufen oder übermäßige Inaktivierung bzw. Ausscheidung des Hormons oder ein Überwiegen antagonistischer Hormone. Trotz ausreichender Quantität an intaktem Hormon kann es zu den Zeichen der Hormonunterfunktion kommen, wenn inaktivierende Autoantikörper die Bindung des Hormons an die Rezeptoren verhindern, wenn Loss-of-Function-Mutationen im Rezeptorgen zur Expression funktionsuntüchtiger Rezeptoren führen oder Störungen der intrazellulären Signaltransduktion die Zielzellen für das Hormon unempfindlich machen.

18.2.2 Hypothalamisch-hypophysäres System

Organisation und Architektur

Funktion von Hypothalamus und Hypophyse

Die Steuerung der Organ- und Körperfunktionen ist komplex und erfordert es, Hormon- und Nervensystem präzise zu koordinieren und die Bildung und Sekretion der unterschiedlichen Hormone genau aufeinander abzustimmen. Schnittstelle für diese gegenseitige Abstimmung ist die Systemeinheit Hypothalamus-Hypophyse. Hier wird der periphere Stoffwechsel- und Hormonstatus durch Rückmeldungen erfasst, interpretiert, durch steuernde Einflüsse aus dem ZNS moduliert und für den aktuellen Bedarf neu eingestellt. Gleichermaßen werden auch wichtige ZNS-Funktionen durch die neuronalen und humoralen Verbindungen des Hypothalamus gesteuert.

Die anatomische Anordnung der neuronalen und vaskulären Verbindungen zwischen Hypothalamus und Hypophyse und die hierarchische Strukturierung des Endokriniums in Form von endokrinen Achsen stellen eine ideale Organisation zur Erfüllung dieser Aufgaben dar.

Aufbau der Hypophyse

Entwicklungsgeschichtlich und anatomisch besteht die Hypophyse aus 2 Anteilen: der Neurohypophyse und der Adenohypophyse (➤ Abb. 18.26).

Neurohypophyse Die Neurohypophyse wird durch die Eminentia mediana, den Hypophysenstiel (Infundibulum) und den Hypophysenhinterlappen (HHL) gebildet. Die Hormone, die in den magnozellulären Neuronen der Nuclei supraopticus und paraventricularis gebildet werden, nämlich ADH (Adiuretin, Vasopressin) und Oxytocin, gelangen durch axonalen Transport über den Hypophysenstiel in den HHL, wo sie aus terminalen Nervenendigungen durch Neurosekretion an das Blut abgegeben werden. ADH dient in erster Linie der Regulation des Körperwassers. Es wird durch einen Anstieg der Plasmaosmolarität freigesetzt. Oxytocin dient der Kontraktion der Uterusmuskulatur und fördert die Milchejektion in der Brustdrüse.

Adenohypophyse Die Adenohypophyse setzt sich aus dem Hypophysenvorderlappen (HVL) und der Pars infundibularis (Pars tuberalis) zusammen. Letztere ummantelt teilweise den

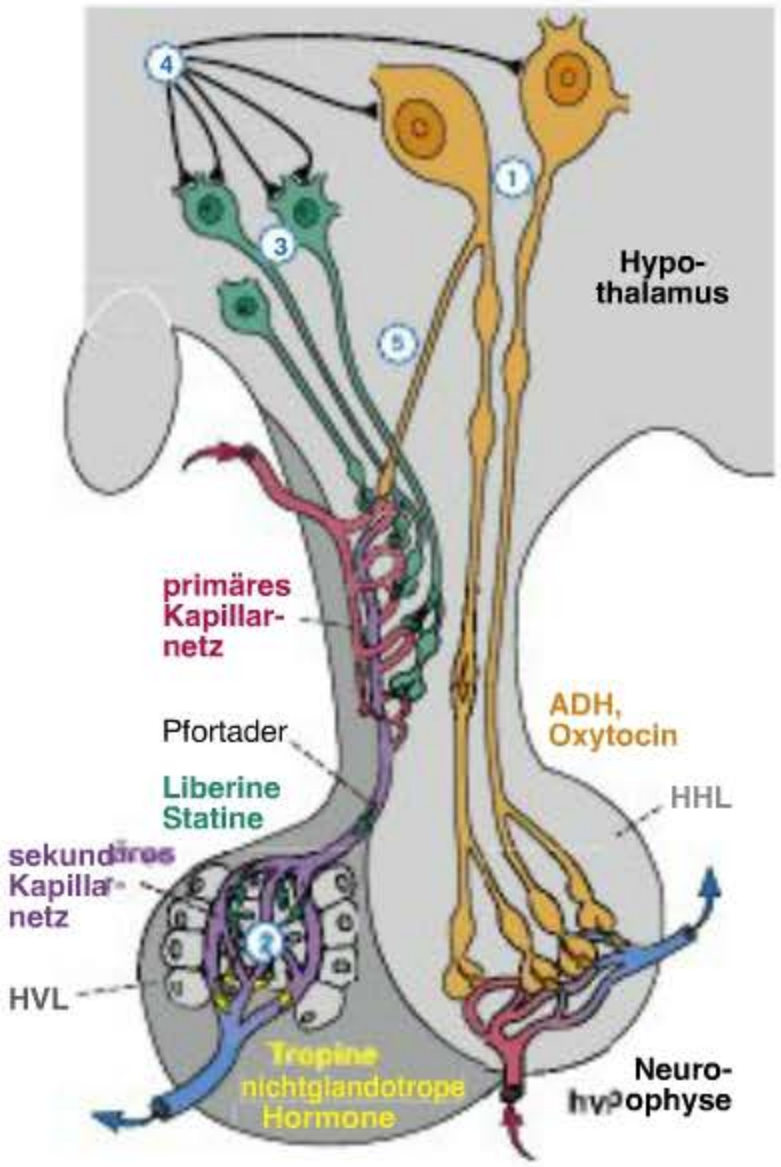


Abb. 18.26 Aufbau der Hypophyse. In den magnozellulären Kernen des Hypothalamus (1) (Nucleus supraopticus und Nucleus paraventricularis) werden ADH und Oxytocin gebildet und durch axonalen Transport in den Hypophysenhinterlappen (HHL) gebracht. Dort werden sie durch Neurosekretion ans Blut abgegeben. Aus den hormonproduzierenden Zellen der Adenohypophyse (2) werden glandotrope und nichtglandotrope Hormone ans Blut abgegeben. Glandotrope Hormone (Tropine) wirken auf periphere Hormondrüsen, nichtglandotrope Hormone wirken direkt an ihren Zielzellen. Die Hormone der Adenohypophyse stehen unter der Kontrolle von Releasing-Hormonen (Liberine) und teilweise von Inhibiting-Hormonen (Statine), die in parvozellulären neuroendokrinen Kernen des Hypothalamus (3) gebildet und in das primäre Kapillarnetz des hypophysären Pfortadersystems sezerniert werden. Sie gelangen über die Portalvenen in den Hypophysenvorderlappen (HVL). Die parvozellulären Kerne stehen ihrerseits unter der Kontrolle von hypothalamischen Neuronen (4). ADH kann über querverbindende Axone auch den Portalkreislauf der Adenohypophyse erreichen (5).

Hypophysenstiel. Die Grenze zwischen HVL und HHL wird durch eine Pars intermedia gebildet, die sich beim Menschen während der Fetalzeit zurückbildet. Hypothalamische Hormone werden im Bereich der Eminentia mediana an das Blut des primären Kapillarnetzes eines eigenen hypophysären Portalgefäßsystems abgegeben. Sie erreichen über infundibuläre Portalvenen und ein sekundäres Kapillarnetz die hormonproduzierenden Zellen der Adenohypophyse.

Das Portalgefäßsystem gestattet nicht nur den anterograden Transport der Hormone vom Hypothalamus zur Hypophyse, sondern auch retrograden Blutfluss, was vermutlich eine unmittelbare Rückkoppelung der Hypophyse an die Eminentia mediana gestattet. Eine Querverbindung zwischen Neurohypophyse und Adenohypophyse existiert im Bereich der Eminentia mediana. Hier wird ADH freigesetzt und gelangt über das Portalgefäßsystem in den HVL. ADH ist neben CRH ein wichtiger Stimulus für die Freisetzung von ACTH.

Hormone

Einteilung Mit Ausnahme von Dopamin sind alle Hormone der Adenohypophyse Peptidhormone. Sie lassen sich in 3 Gruppen einteilen:

- Abkömmlinge des Proopiomelanocortins (POMC): Sie entstehen in den basophilen kortikotropen Zellen. Wichtigstes Produkt ist ACTH.
- Glykoproteinhormone: Dies sind TSH und die gonadotropen Hormone (Gonadotropine) FSH und LH. Sie werden in den basophilen thyreotropen und gonadotropen Zellen gebildet. Eng verwandt mit LH ist das in der Plazenta gebildete β-HCG. TSH, FSH, LH und β-HCG sind heterodimere Glykoproteine, die alle aus einer einheitlichen α-Untereinheit und einer hormonspezifischen β-Untereinheit aufgebaut sind.
- Somatomammotrope (laktogene) Hormone: Zu ihnen zählen Prolactin und das Wachstumshormon (GH). Sie entstehen in den azidophilen laktotropen und somatotropen Zellen. GH ist verwandt mit dem in der Plazenta gebildeten humanen Chorionsomatomammotropin (HCS). Prolactin, GH und HCS bilden somit eine Hormonfamilie.

Releasing- und Inhibiting-Hormone Die Hormone der Adenohypophyse stehen unter hypothalamischer Kontrolle. In den parvozellulären Kerngebieten des Hypothalamus werden die hypophyseotropen Hormone gebildet, die als Releasing-Hormone (Liberine) und Inhibiting-Hormone (Statine) die Synthese und Freisetzung der Hormone der Adenohypophyse entweder fördern oder hemmen. Sie erreichen über das Portalgefäßsystem die hormonproduzierenden Zellen der Adenohypophyse. Zu den Releasing- und Inhibiting-Hormonen zählen das:

- Corticotropin-Releasing-Hormon (CRH), das in der Hypophyse die Bildung und Freisetzung der POMC-Hormone steuert (insbesondere ACTH),
- Thyrotropin-Releasing-Hormon (TRH), das die thyreotropen Zellen steuert,
- Gonadotropin-Releasing-Hormon (GnRH), das die gonadotropen Zellen reguliert,
- Growth-Hormon-Releasing-Hormon (GHRH) und Growth-Hormon-(Release-)Inhibiting-Hormon (GHRIH, GHIH, Somatostatin), die auf die somatotropen Zellen wirken.

Darüber hinaus können einige andere hypothalamische Faktoren als Releasing- oder Inhibiting-Faktoren wirken. Dopamin wirkt z. B. als Prolactin-Inhibiting-Hormon (PIH), während VIP als Prolactin-Releasing-Hormon wirkt.

Einige Releasing-Hormone werden nicht kontinuierlich, sondern pulsatil freigesetzt. Dies trifft für CRH und insbesondere für GnRH zu.

Glandotrope und nichtglandotrope Hormone Einige Hormone des HVL steuern in den peripheren endokrinen Drüsen die Synthese und Freisetzung der peripheren Hormone. Sie werden als glandotrope Hormone oder Tropine bezeichnet. Zu ihnen zählen ACTH, TSH sowie die Gonadotropine FSH und LH, welche die Funktionen von NNR, Schilddrüse und Gonaden regulieren. Nichtglandotrope Hormone wirken direkt auf die peripheren Zielzellen. Zu ihnen gehören GH und Prolactin. Auch glandotrope Hormone können direkte Wirkungen an peripheren Zielzellen entfalten. Beispielsweise kann ACTH selbst eine Wirkung an Melanozyten entfalten. Umgekehrt wirkt das nichtglandotrope Hormon GH teilweise unter Vermittlung des in der Leber gebildeten Hormons IGF-1.

Endokrine Achse

Hypothalamus, Hypophyse, periphere Hormondrüse und Zielzellen sind also in hierarchischer Weise funktionell miteinander verknüpft und bilden einen komplexen endokrinen Regelkreis. Synthese und Freisetzung eines Hormons werden dabei jeweils durch übergeordnete Hormone reguliert. Eine solche Organisationsstruktur wird auch als endokrine Achse bezeichnet (➤ Abb. 18.23). Vom Hypothalamus gebildete Releasing-Hormone (Liberine) und Inhibiting-Hormone (Statine) fördern bzw. hemmen die Freisetzung von hypophysären Hormonen (Tropine). Diese wiederum wirken auf die jeweiligen peripheren Hormondrüsen und fördern die Freisetzung der peripheren Hormone. Die peripheren Hormone wirken nicht nur auf ihre peripheren Zielzellen, sondern unterdrücken auch in Hypothalamus und Hypophyse die Freisetzung der jeweiligen übergeordneten Releasing-Hormone bzw. glandotropen Hormone und bremsen somit ihre eigene Ausschüttung. Der Hypothalamus steht zudem unter der Kontrolle des Kortex. Beide Strukturen erhalten ebenfalls Rückmeldungen über die Größe der zu regulierenden Stoffwechselparameter.

MERKE

Eine endokrine Achse ist ein hormoneller Regelkreis, in dem die Konzentration eines bestimmten Hormons innerhalb bestimmter Grenzen gehalten werden soll.

Wichtige endokrine Achsen sind die GH-IGF-1-Achse, die TRH-TSH-Schilddrüsen-Achse (➤ Kap. 18.2.5), die CRH-ACTH-NNR-Achse (➤ Kap. 18.2.6) und die GnRH-FSH/LH-Gonaden-Achse (➤ Kap. 18.1).

Hormonsteuerung

Prinzip Weicht die aktuelle Hormonkonzentration von einem vorgegebenen Sollwert ab, wird entsprechend weniger oder mehr Hormon sezerniert. Innerhalb der endokrinen Achse wird das Ausmaß der erzielten hormonellen, metabolischen und funktionellen Veränderungen zurückgemeldet (Rückkoppelung). Diese Rückmeldungen sind auf allen Ebenen des Systems möglich. Dabei wird die Konzentration an frei zirkulierendem Hormon von der hormonproduzierenden Drüse selbst und von den übergeordneten Hormondrüsen gemessen und mit einer Anpassung der Hormonproduktion beantwortet. Hypothalamus und übergeordnete Strukturen, wie der Kortex, erhalten zudem Information über die zu regulierenden Stoffwechselparameter.

Negative Rückkoppelung In den meisten Fällen handelt es sich dabei um ein negative Rückkoppelung. Steigt z. B. die Konzentration an peripherem Hormon an, löst dieses nicht nur an dessen peripheren Zielzellen Effekte aus, sondern wirkt auch auf die Zellen der Hypophyse und des Hypothalamus und hemmt dort die Freisetzung von zugehörigem Releasing-Hormon und glandotropem Hormon.

Positive Rückkoppelung Ein Beispiel für eine positive Rückkoppelung findet sich bei der Steuerung des Menstrualzyklus (➤ Kap. 17).

Funktionstests

Die Betrachtungsweise der endokrinen Achse als linear organisierte Regeleinheit stellt in den allermeisten Fällen allerdings eine starke Vereinfachung dar, unterliegt sie doch zahlreichen modulierenden Einflüssen durch Quervernetzungen mit anderen hormonellen Systemen, dem Nervensystem und dem Immunsystem. Dennoch lässt sich die Funktionalität der endokrinen Achse auf eindrucksvolle Weise durch eine Reihe klinisch gebräuchlicher Funktionstests demonstrieren.

Adenohypophyse Der Funktionszustand der Adenohypophyse lässt sich bei Kenntnis der endokrinen Regelmechanismen untersuchen, indem man die Ausschüttung der hypophysären Hormone stimuliert (Stimulationstests) oder unterdrückt (Suppressionstests):

- **Stimulationstests** werden bei Verdacht auf eine Unterfunktion der Hormondrüse durchgeführt. Die Stimulation kann durch Gabe von Releasing-Hormonen erreicht werden. Sie bewirken bei intakter Hypophyse einen Anstieg der zugehörigen hypophysären Hormone und bei intakter peripherer Hormondrüse auch einen Anstieg der jeweiligen peripheren Hormone. Auch der Entzug des peripheren Hormons wird durch den Wegfall der Rückkoppelungshemmung zu einem Anstieg des zugehörigen hypophysären Hormons führen (z. B. Metopirontest; ➤ Kap. 18.2.6). Die Hormonausschüttung aus der Hypophyse kann auch stimuliert werden, indem man die Stoffwechselparameter verändert, die durch das jeweilige Hormon reguliert werden. Eine starke Erniedrigung des Blutzuckers (Hypoglykämie) bedeutet für den Körper Stress und wird mit der Ausschüttung der Stresshormone GH, Prolactin, ACTH und Cortisol beantwortet. Diesen Zusammenhang macht man sich beim Insulinhypoglykämietest zunutze. Beim kombinierten Releasing-Hormon-Test werden zugleich GHRH, TRH, GnRH und CRH verabreicht. Die Plasmakonzentrationen von GH, Prolactin, TSH, LH, FSH, ACTH und Cortisol werden vor und zu definierten Zeitpunkten nach Verabreichung des Hormon-

„Cocktails" gemessen. Sind die Regelkreise intakt, steigt die Konzentration dieser Hormone an. Ist die Hypophysenfunktion gestört, sind die Hormonsekretionsmuster dagegen in typischer Weise verändert.

- **Suppressionstests** werden bei Verdacht auf eine Überfunktion der Hormondrüse durchgeführt. Dies kann durch Gabe von peripherem Hormon (oder einem Analogon; z. B. Dexamethason-Suppressionstest; ➢ Kap. 18.2.6) oder von Inhibiting-Hormon erreicht werden.

MERKE

Stimulationstests werden bei Verdacht auf eine Drüsenunterfunktion, Suppressionstests bei Verdacht auf eine Überfunktion durchgeführt.

Neurohypophyse Der Funktionszustand der Neurohypophyse kann durch die Bestimmung der Urin- und Plasmaosmolarität nach Dursten oder Infusion von hypertoner Kochsalzlösung erfasst werden.

Rückmeldungen an den Hypothalamus

Humorale Rückmeldungen Damit humorale Rückmeldungen an den Hypothalamus möglich sind, muss gewährleistet sein, dass die peripheren Hormone ihre Ziele im Gehirn erreichen können. Lipophile Hormone können die Barriere der Blut-Hirn-Schranke problemlos passieren. Hydrophile Hormone müssen hingegen entweder aktiv über die Blut-Hirn-Schranke transportiert werden, oder sie können nur dort wirksam werden, wo diese nicht ausgebildet ist. Dies ist im Bereich der Neurohypophyse der Fall. Sie zählt zu den sog. zirkumventrikulären Organen, zu denen auch noch die Eminentia mediana, das Organum vasculosum laminae terminalis, das Subfornikalorgan, das Subkommissuralorgan, die Area postrema des IV. Ventrikels und das Corpus pineale gerechnet werden. Außerdem befinden sich hier noch die Sensoren zur Messung der peripheren Osmolarität, Rezeptoren, die Angiotensin-II-induzierten Durst oder Interleukin-1-induziertes Fieber vermitteln, und Chemorezeptoren, deren Erregung Erbrechen auslöst.

Nervale Rückmeldungen Neben den humoralen Rückmeldungen sind auch nervale Rückmeldungen möglich, z. B. wird ADH durch verminderte Stimulation peripherer Barorezeptoren ausgeschüttet.

Klinik **Mangel und Überproduktion von Hypophysenhormonen**

Hypophysenvorderlappeninsuffizienz Kommt es durch Schädigung der Hypophyse (z. B. Tumoren, Durchblutungsstörungen, Entzündungen, Stoffwechselerkrankungen, Verletzungen, genetischer Defekt) zum Hormonausfall (Panhypopituitarismus), wird dies als Hypophysenvorderlappeninsuffizienz (HVL-Insuffizienz) bezeichnet. Das klinische Bild bei Ausfall aller HVL-Hormone ist vielfältig. Im Einzelnen ist es durch das Ausmaß des Ausfalls an peripheren Hormonen und durch den Zeitpunkt der Entstehung zu erklären:

- sekundäre Hypothyreose (TSH-Mangel; ungenügende Bildung der Schilddrüsenhormone),
- sekundäre Nebennierenrindeninsuffizienz (ACTH-Mangel; ungenügende Cortisolbildung),
- sekundärer Hypogonadismus (GnRH-Mangel; ungenügende Bildung an Sexualhormonen),
- Hypo- oder Hyperprolaktinämie (die Bildung von Prolactin kann entweder vermindert oder durch das Ausbleiben der hypothalamischen Hemmung gesteigert sein).

Entsteht die HVL-Insuffizienz im Erwachsenenalter, kommt es bei Frauen zu einem Mangel an Östrogenen und einer Amenorrhö, bei Männern verursacht der Androgenmangel Libidoverlust und Potenzstörungen. Die Sekundärbehaarung verschwindet. Besteht die HVL-Insuffizienz schon im Kindesalter (s. Patientenfall), führt das Fehlen von GH zu Zwergwuchs. Ein Ausfall von hypophysären Hormonen kann auch isoliert auftreten.

Hormonüberproduktion Eine Überproduktion von hypophysären Hormonen kann das Ergebnis eines Tumors oder autonomen hormonproduzierenden Adenoms der Hypophyse sein. Letzteres entsteht meist durch Mutationen in den hormonbildenden Zellen, gelegentlich jedoch auch durch eine über lange Zeit bestehende Stimulation der hypophysären Zellen durch das entsprechende Releasing-Hormon. Klinische Auswirkungen sind:

- Morbus Cushing (durch die vermehrte Sekretion von ACTH),
- Pubertas praecox (vorzeitige Pubertät; durch eine Überproduktion von Gonadotropinen in der Kindheit),
- Riesenwuchs oder Akromegalie (durch die Überproduktion von GH in der Kindheit bzw. im Erwachsenenalter),
- Hyperthyreose (Schilddrüsenüberfunktion; durch TSH-Überproduktion),
- Milchfluss (Galaktorrhö) und Sexualfunktionsstörungen, bei Frauen Amenorrhö (durch die vermehrte Sekretion von Prolactin).

Ausfall der Neurohypophyse Bei Ausfall der Neurohypophyse kommt es durch Wegfall der ADH-Wirkung zu massiver Harnflut (Diabetes insipidus).

18.2.3 Hormone der Adenohypophyse

Im folgenden Abschnitt werden das Wachstumshormon (GH) und Insulin-Like-Growth-Faktor-1 (IGF-1) sowie Prolactin besprochen. TSH, ACTH und die Gonadotropine (FSH und LH) werden in den ➢ Kapiteln 18.2.5, 18.2.6 und 17 dargestellt.

Wachstumshormon (GH) und Insulin-Like-Growth-Faktor-1 (IGF-1)

Charakteristika von GH und IGF-1

Wachstumshormon GH ist ein Peptidhormon (191 Aminosäuren), das 2 Disulfidbrücken enthält. Es wird im HVL gebildet und gehört mit Prolactin und dem in der Plazenta gebildeten humanen Chorionsomatomammotropin zur Familie der somatomammotropen (laktogenen) Hormone. Diese Hormone weisen deutliche Strukturhomologien auf.

Die Synthese von GH setzt normale (euthyreote) Spiegel an Schilddrüsenhormonen voraus. Erhöhte Spiegel hemmen hingegen die Synthese. Im Alter sistiert die GH-Produktion (Somatopause). Die GH-Wirkung wird über die GH-Rezeptoren, zum Teil aber auch über IGF-1 vermittelt (GH stimuliert die Synthese von IGF-1). Es gibt 2 Formen von GH-Rezeptoren (GH-R), wobei die zweite Form eine verkürzte (trunkierte) Variante der ersten ist. Der große GH-R gehört zur Familie der Zytokinrezeptoren und ist dem Prolactinrezeptor sehr ähnlich. Hohe Konzentrationen von GH können daher den Prolactinrezeptor erregen. Eine Besonderheit ist, dass der extrazelluläre Anteil des Rezeptors enzymatisch abgespalten werden und im Plasma als GH-Bindungsprotein (GHBP) dienen kann. Etwa 50% des zirkulierenden GH sind an GHBP gebunden. Der trunkierte GH-Rezeptor hemmt die Funktion des großen Rezeptors. Überwiegt seine Expression, resultiert dies in GH-Unempfindlichkeit.

MERKE

GH wirkt an seinen Zielzellen teils direkt, teils vermittelt es seine Wirkung über IGF-1, dessen Synthese es stimuliert.

IGF-1 IGF-1 (Somatomedin C) ist ein dem Insulin strukturverwandtes Polypeptid (70 Aminosäuren). Es wird in allen Geweben gebildet, in denen GH seine Wirkung entfaltet, vor allem jedoch in der Leber. Aufgrund seiner blutzuckersenkenden Wirkung wurde IGF-1 früher als Non-Suppressible-Insuline-Like-Activity (NSILA) bezeichnet.

IGF-1 bindet an einen eigenen Rezeptor, der mit dem Insulinrezeptor verwandt ist, Insulin jedoch deutlich schlechter bindet. Auch die Pfade der intrazellulären Signalweiterleitung sind nahezu identisch. IGF-2 (Somatomedin A) ist nicht durch GH reguliert. Im Plasma ist IGF-1 zu 99% an Proteine gebunden, ein geringer Teil davon an eigene IGF-Bindungsproteine (IGFBP-1–6).

Regulation der Sekretion

Stimulierende Einflüsse Synthese und Sekretion von GH werden durch GHRH und Ghrelin stimuliert:

- GHRH ist ein hypothalamisches Peptid, das in 2 Varianten (40 und 44 Aminosäuren) existiert. Es führt in den somatotropen Zellen zur cAMP-Bildung und Aktivierung des Pit-1-Gens.
- Ghrelin (endogenes GH-Sekretagog, GHS) ist ein Peptid aus 28 Aminosäuren und wird im Hypothalamus (und im Magen) gebildet. Es wirkt synergistisch mit GHRH und fördert auch dessen Freisetzung, während es die von Somatostatin hemmt. Ghrelin wirkt über eigene Rezeptoren und stimuliert die Phospholipase C.
- Zusätzlich wirken die von GH regulierten Stoffwechselparameter und weitere Faktoren auf die GH-Sekretion:
- Hypoglykämie (Hunger) ist einer der stärksten Stimulatoren der GH-Ausschüttung. Fördernd wirken außerdem niedrige Spiegel an freien Fettsäuren (Fasten) und erhöhte Konzentrationen an Aminosäuren (postprandial).
- Außerdem stimulieren akuter Stress, körperliche Belastung, Schmerz, Sexualsteroide (Pubertät), Dopamin, Stimulation von α_2-Rezeptoren, Acetylcholin, β-Endorphin, Galanin und Serotonin die GH-Sekretion.

Hemmende Einflüsse Hemmend wirken Somatostatin (GHRIH) und die negative Rückkoppelung:

- Somatostatin ist ein Peptid mit 14 Aminosäuren und hemmt die Sekretion, nicht jedoch die Synthese von GH. Es wird auch in den δ-Zellen des Pankreas gebildet. Eine lange Variante von Somatostatin (28 Aminosäuren) wird im Gastrointestinaltrakt gebildet. Beide Varianten binden an den gleichen Rezeptor und hemmen die cAMP-Bildung. Es hemmt auch die TSH- und die Prolactinsekretion.
- Die Freisetzung von GH unterliegt negativer Rückkoppelung. Durch autokrine Wirkung hemmt GH die eigene Sekretion. IGF-1 hemmt im Hypothalamus GHRH und stimuliert Somatostatin. In der Hypophyse hemmt es die Bildung von GH.

Die von GH regulierten Stoffwechselparameter und weitere Faktoren wirken ebenfalls hemmend auf die GH-Sekretion:

- Hyperglykämie, eine Erhöhung der freien Fettsäuren und niedrige Plasmakonzentrationen an Aminosäuren (insbesondere Arginin) hemmen die GH-Sekretion.
- Hemmend wirken außerdem Kälte, chronischer Stress, Adipositas, Progesteron, Mangel an Schilddrüsenhormonen, Mangel oder Überschuss an Cortisol und Stimulation von β_2-Rezeptoren.

MERKE

Synthese und Sekretion von GH werden durch GHRH und Ghrelin gefördert, die GH-Sekretion wird durch Somatostatin gehemmt. Durch das Zusammenspiel von GHRH und Somatostatin wird GH episodisch ausgeschüttet.

Da GHRH nicht nur die GH-Sekretion stimuliert, sondern vermutlich auch NREM-Schlaf auslöst, ist in dieser Schlafphase der GH-Spiegel erhöht.

Klinik Beeinflussung der GH-Sekretion

Die GH-Sekretion kann durch Hypoglykämie (Insulinhypoglykämie-Test), durch Gabe von Arginin oder GHRH provoziert und durch Hyperglykämie (oraler Glucosetoleranztest mit GH-Bestimmung) gehemmt werden.

Wirkungen

Die Wirkungen von GH und IGF-1 sind vielfältig. Beide Hormone wirken teils synergistisch, teils antagonistisch, jedoch lassen sich in vivo die Einzelwirkungen oft nur schwer voneinander trennen. Einige der GH/IGF-1-Wirkungen werden daher im Folgenden gemeinsam beschrieben. Für die Funktion des GH/IGF-1-Systems sind normale (euthyreote) Spiegel an Schilddrüsenhormonen notwendig. Beide Hormone wirken insbesondere als Wachstumsförderer, indem sie die DNA-, RNA- und Proteinsynthese stimulieren. Die Wirkungen auf das Längenwachstum sind praktisch ausschließlich durch IGF-1 getragen.

Knochen und Bindegewebe Herausragend ist die Bedeutung von IGF-1 für das Skelettwachstum. Es wird lokal im Knochen gebildet und wirkt dort parakrin. Gemeinsam mit GH stimuliert es die Teilung der Knorpelzellen, der Zellen des Knochenmesenchyms sowie der Bindegewebszellen und bewirkt perichondrales und periostales Knochenwachstum. Vor Schluss der Epiphysenfugen fördert GH/IGF-1 das Längenwachstum, nach Epiphysenfugenschluss das Dickenwachstum des Knochens. IGF-1 und IGF-2 sind auch für eine normale intrauterine Entwicklung notwendig.

Stoffwechsel Im Fettgewebe stimuliert GH unter Mithilfe von Cortisol die Lipolyse und induziert IGF-1, welches zwar zur Vermehrung der Fettzellen führt, die Lipolyse jedoch hemmt. Netto bedingt der GH/IGF-1 einen Anstieg der freien Fettsäuren bei gleichzeitigem Wachstum des Fettgewebes. Die freien Fettsäuren wirken in der Leber fördernd auf die Gluconeogenese aus Aminosäuren (freie Fettsäuren können selbst nicht zur Gluconeogenese herangezogen werden) und reduzieren die Insulinempfindlichkeit der Gewebe.

GH senkt auch die Glucoseaufnahme in extrahepatischen Geweben und unterdrückt die Glykolyse, sodass der Blutzuckerspiegel steigt. Zwar vermag IGF-1 durch seine insulinähnliche Wirkung den Blutzucker zu senken, jedoch überspielt GH diesen Effekt, indem es durch Stimulation der Bildung von IGFBP IGF-1 bindet. GH/IGF-1 wirkt in Summe also hyperglykämisch und bei Überproduktion diabetogen.

Im Proteinstoffwechsel wirkt GH synergistisch mit IGF-1. Beide stimulieren durch die Aufnahme von Aminosäuren in Muskel-, Knorpel- und Bindegewebszellen die Proteinsynthese. GH/IGF-1 wirkt also anabol. Dieser Umstand begründet auch den missbräuchlichen Einsatz von GH als Anabolikum zu Dopingzwecken.

Andere Wirkungen Die anabolen und mitogenen Wirkungen von GH/IGF-1 betreffen auch das Wachstum und die Funktion von Herz, Leber, Milz, Schilddrüse, Thymus und Zunge. GH/IGF-1 führt zur Verdickung der Haut, stimuliert die Schweißdrüsen und fördert das Haarwachstum. In der Niere steigert es die GFR und fördert die Synthese von Calcitriol. Dadurch unterstützt es nicht nur das Wachstum, sondern auch die Mineralisierung des Knochens. GH/IGF-1 fördert die Erythropoese und die Synthese von Fibrinogen. Durch Stimulation von T-Lymphozyten und Makrophagen fördert es die Immunabwehr.

MERKE

GH ist ein Stresshormon. Es wirkt zum Teil über IGF-1. GH/IGF-1 wirkt hyperglykämisch und lipolytisch (insulinantagonistische Wirkung) sowie anabol (insulinsynergistische Wirkung). GH/IGF-1 ist für das normale Knochenwachstum unverzichtbar.

Klinik **Mangel und Überschuss an Wachstumshormon**

GH-Mangel und fehlende GH-Wirkung Ursachen können ein absoluter Mangel des Hormons, Defekte der GH-Rezeptoren, mangelnde IGF-1-Bildung oder Defekte der IGF-1-Rezeptoren sein. Der GH-Mangel kann durch hypothalamische Störungen, gestörte GHRH-Sekretion, einen GHRH-Rezeptordefekt sowie durch fehlende hypophysäre Bildung oder Sekretion bedingt sein. Entscheidend für das klinische Bild ist in jedem Fall das Fehlen der IGF-1-Wirkung. Beim Kind resultiert ein hypophysärer (proportionierter) Zwergwuchs (s. Patientenfall). Ein Defekt der GH-Rezeptoren führt zum Bild des Laron-Zwerges (dysproportionierter Zwergwuchs), ein Ausbleiben der vermehrten IGF-1-Produktion in der Pubertät ist Ursache für den Zwergwuchs der Pygmäen. Ein isolierter Mangel an GH im Erwachsenenalter führt zu metabolischen Störungen (Somatopause).

GH-Überschuss Häufigste Ursache ist ein GH-produzierendes Adenom der Hypophyse. Tritt der Hormonüberschuss vor Abschluss der Epiphysenfugen auf, so führt er zum akromegalen Riesenwuchs (Gigantismus). Ist das Längenwachstum bereits abgeschlossen, entwickelt sich das klinische Bild der Akromegalie, das durch das Dickenwachstum von Knochen und die übermäßig stimulierte Proliferation von Bindegewebe und anderen Geweben zustande kommt. Bei den Betroffenen sind die Akren unproportional vergrößert, d. h., das Kinn ist prominent, Nase, Supraorbitalregion und Ohren sind vergrößert und Hände und Füße verbreitert. Zudem ist die Haut meist verdickt, und die Patienten schwitzen exzessiv. Im Bereich der Handgelenke ist der Karpaltunnel häufig eingeengt, sodass der N. medianus komprimiert wird (Karpaltunnelsyndrom mit Gefühlsstörungen und Schmerzen der Hände). Das Wachstum der inneren Organe führt zu Organomegalie (Vergrößerung von Zunge, Herz und anderen Organen). Meist besteht ein Bluthochdruck. Die Stoffwechselwirkungen bewirken Hyperglykämie und können zu Diabetes mellitus führen. Durch die hohen GH-Spiegel kann es zur Erregung der Prolactinrezeptoren kommen. Dies führt zu Milchausfluss (Galaktorrhö) und beim Mann zu Brustwachstum (Gynäkomastie). Außerdem wird dadurch die Gonadenfunktion unterdrückt, was wiederum – trotz vermehrten Knochenwachstums – zur Ursache für eine herabgesetzte Knochendichte (Osteoporose) wird.

Prolactin

Struktur und Synthese

Prolactin (PRL) ist ein Protein, das aus 199 Aminosäuren besteht und 3 Disulfidbrücken ausbildet. Es weist eine deutliche Homologie zu GH auf und bindet auch an ähnlich gebaute Rezeptoren.

Außer in der Hypophyse wird Prolactin auch noch in einer Reihe weiterer Gewebe (Brustdrüse, Dezidua, Endothelzellen, in bestimmten Neuronen und in T-Lymphozyten) gebildet und findet sich außer im Plasma noch im Liquor cerebrospinalis und in der Milch.

Regulation der Sekretion

Prolactin wird episodisch etwa alle 90 Minuten ausgeschüttet, wobei die Menge an ausgeschüttetem Hormon während des NREM-Schlafs zunimmt. Während der Schwangerschaft und der Laktationsphase sind die Prolactinspiegel erhöht. Des Weiteren wird Prolactin während des Orgasmus ausgeschüttet.

Hemmende Einflüsse Prolactin steht unter stimulierender und hemmender hypothalamischer Kontrolle, wobei der hemmende Einfluss überwiegt:

- Als Prolactin-Inhibiting-Hormon (PIH) wirkt Dopamin. Es hemmt sowohl Synthese als auch Freisetzung des Hormons. Prolactin stimuliert seinerseits die dopaminergen Neurone des Hypothalamus und hemmt somit die eigene Freisetzung.
- Der in Summe hemmende hypothalamische Einfluss erklärt, warum bei Schädigungen des Hypothalamus oder des Hypophysenstiels der Prolactinspiegel erhöht ist und nicht wie der anderer hypophysärer Hormone absinkt. Im geschilderten Patientenfall belegt der absolute Mangel an Prolactin, dass die Insuffizienz des Hypophysenvorderlappens durch ein Fehlen der hormonproduzierenden Zellen bedingt ist und nicht die Folge einer unzureichenden hypothalamischen Stimulation. In diesem Fall wäre die Konzentration an Prolactin im Plasma erhöht.
- Hemmend wirken außerdem Somatostatin und Endothelin-1.
- Während der Stillzeit wird die Prolactinsekretion durch erhöhte Plasmaosmolarität unterdrückt. Durch diesen Mechanismus soll die Entstehung einer hypertonen Dehydratation während der Stillperiode verhindert werden. Die Bildung und die Abgabe der natriumarmen Milch bergen die Gefahr eines Flüssigkeitsverlusts bei gleichzeitigem Ansteigen der Osmolarität im Plasma. Allerdings steuern ADH und Angiotensin II dieser Gefahr entgegen.

Stimulierende Einflüsse Es gibt zahlreiche Einflussfaktoren, die eine fördernde Wirkung auf die Prolactinsekretion haben:

- Ein eigenständiges Prolactin-Releasing-Hormon (PRH) konnte bislang nicht gefunden werden, obwohl es für dessen Existenz zahlreiche Hinweise gibt. Wahrscheinlich handelt es sich um VIP.
- TRH, Oxytocin, Angiotensin II, Serotonin, Adrenalin und Endorphine wirken ebenfalls sekretionsfördernd.
- Östrogene können das Dopaminsystem unterdrücken und wirken dadurch als Förderer der Prolactinsekretion.
- Während der Schwangerschaft sind Prolactinbildung und -ausschüttung gesteigert. Der wichtigste physiologische Stimulus für die Prolactinsekretion während der Laktationsphase ist die taktile Stimulation der Brustwarze der stillenden Mutter durch den trinkenden Säugling. Die Höhe der Prolactinausschüttung hängt in entscheidendem Maße von der Häufigkeit des Stillens ab.
- Histamin kann über H_1-Rezeptoren die Prolactinausschüttung stimulieren, über H_2-Rezeptoren hingegen hemmen.
- Ein weiterer wichtiger Stimulus für die Prolactinausschüttung ist Stress.

Wirkungen

Milchbildung Prolactin steht im Dienst der Milchbildung (➔ Abb. 18.27). Seine Hauptwirkung besteht in der Förderung des Wachstums und der Differenzierung der Brustdrüse und der Milchgänge. Während der Schwangerschaft bereitet das Hormon die Brustdrüsen auf die bevorstehende Laktationsphase vor. Während dieser stimuliert es die Bildung und Sekretion der Muttermilch.

GnRH-Sekretion Daneben inhibiert Prolactin die GnRH-Sekretion und wirkt sich daher hemmend auf die Freisetzung der Gonadotropine aus. Die GnRH-Sekretion wird einerseits durch einen direkten hemmenden Effekt von Prolactin unterdrückt, andererseits wird sie indirekt durch Dopamin vermittelt, dessen Bildung bei erhöhten Prolactinspiegeln ebenfalls erhöht ist.

Weitere Wirkungen Darüber hinaus stimuliert das Hormon die Natriumresorption im Dünndarm und in den Milchgangsepithelien, wirkt insulinantagonistisch, stimuliert REM-Schlaf und scheint eine immunmodulatorische Wirkung zu besitzen.

Klinik **Prolactinüberschuss und Prolactinmangel**

Prolactinüberschuss Ursachen sind hormonproduzierende Adenome der Adenohypophyse (Prolaktinom), Schädigungen des Hypophysenstiels oder des Hypothalamus (Wegfall der dopaminergen Hemmung) oder übermäßige TRH-Stimulation (bei Unterfunktion der Schilddrüse) und Medikamente (Dopaminantagonisten). Auch Östrogene (orale Kontrazeptiva, „Pille") stimulieren die Prolactinausschüttung. Die Folgen der Hyperprolaktinämie sind Milchfluss (Galaktorrhö) und Störungen der Sexualfunktionen. Beim Mann kommt es zu Libidoverlust und Impotenz, bei Frauen zu Störungen des Menstruationszyklus. Ursache hierfür ist, dass erhöhte Prolactinspiegel die GnRH-Sekretion hemmen und somit die Freisetzung von FSH und LH aus der Hypophyse unterdrücken. Dopaminagonisten (z. B. Bromocriptin) hemmen die Prolactinsekretion und werden zur Therapie der Hyperprolaktinämie verwendet.

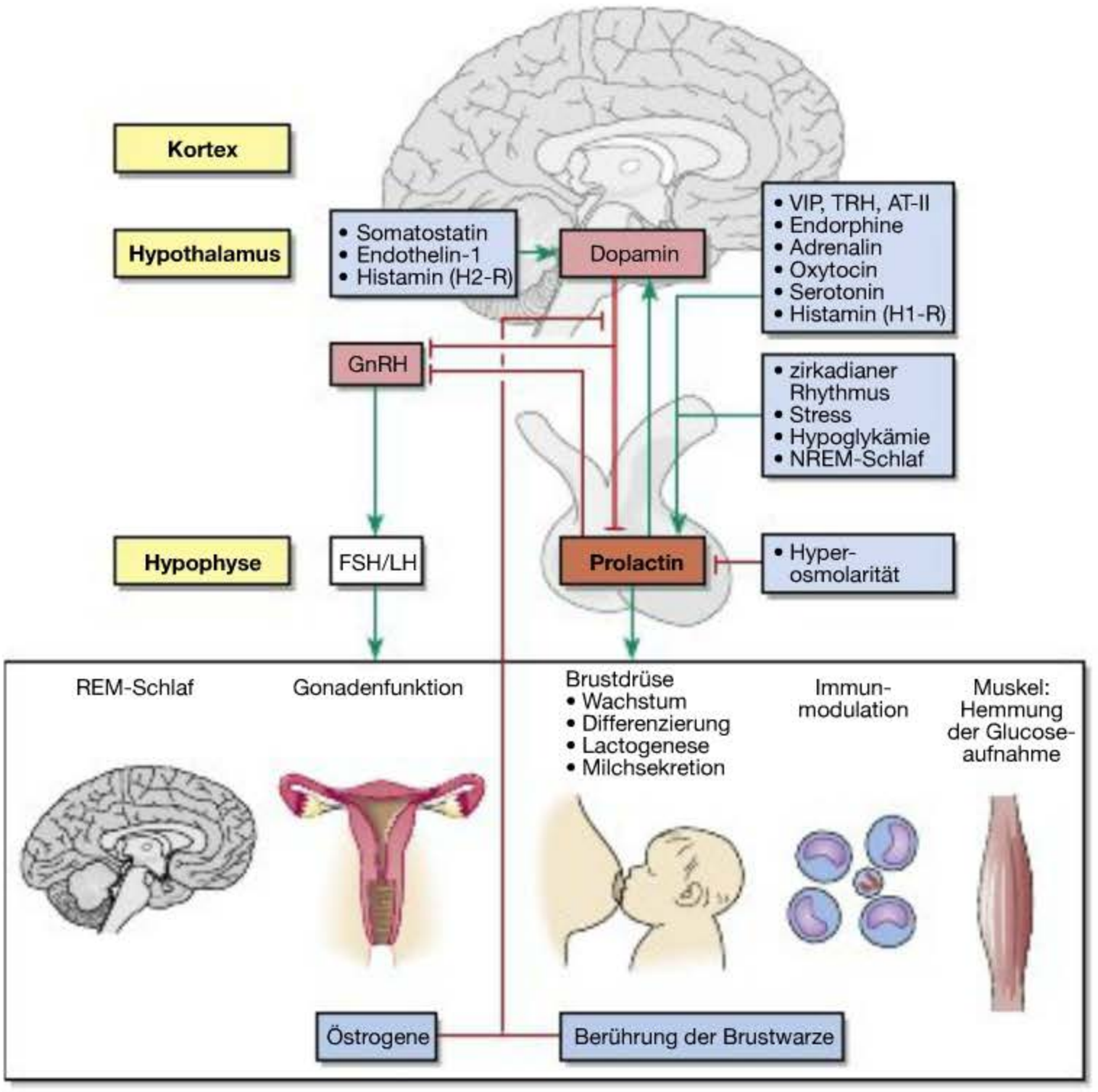


Abb. 18.27 Prolactinwirkungen und Regulation. PRL = Prolactin, H1-R = H1-Rezeptoren, H2-R = H_2-Rezeptoren.

Prolactinmangel Eine Hypoprolaktinämie bleibt klinisch meist ohne Folgen. Während der Laktationsphase kann ein Prolactinmangel allerdings zur Stillunfähigkeit führen. In diesem Zusammenhang ist zu erwähnen, dass Stress zwar ein Stimulus für die Prolactinausschüttung ist, diese während der Stillzeit jedoch unterdrückt.

18.2.4 Hormone der Neurohypophyse

Die Hormone der Neurohypophyse sind die strukturverwandten Peptidhormone antidiuretisches Hormon (ADH), das eine essenzielle Aufgabe in der Regulation des Wasserhaushalts hat und vasokonstriktorisch wirkt (Vasopressin), und Oxytocin, das bei der Geburt und beim Stillen eine wichtige Rolle spielt. ADH wird auch in ➤ Kap. 10.7 (Steuerung der Nierenfunktion) und ➤ Kap. 12.3 (Regulation des Wasserhaushalts) besprochen.

Antidiuretisches Hormon (ADH, Adiuretin, Arginin-Vasopressin)

Struktur und Synthese

ADH wird in den Nuclei supraopticus und paraventricularis des Hypothalamus gebildet und ist ein Nonapeptid mit einer Disulfidbrücke. Es weist eine deutliche Strukturhomologie zu Oxytocin auf und unterscheidet sich von diesem in nur 2 Aminosäuren (➤ Abb. 18.28).

Humanes ADH enthält an Position 8 des Moleküls die Aminosäure Arginin und wird daher auch als Arginin-Vasopressin bezeichnet.

Die Hormone werden durch proteolytische Spaltung aus Vorläuferpeptiden abgespalten, wobei zugleich weitere, als Neurophysine bezeichnete Peptide anfallen, die auch mit den Hormonen gemeinsam sezerniert werden. Aus Prä-Prooxyphysin entstehen Oxytocin und Neurophysin-I, aus Prä-Propressophysin ADH, Neurophysin-II und ein Glykopeptid.

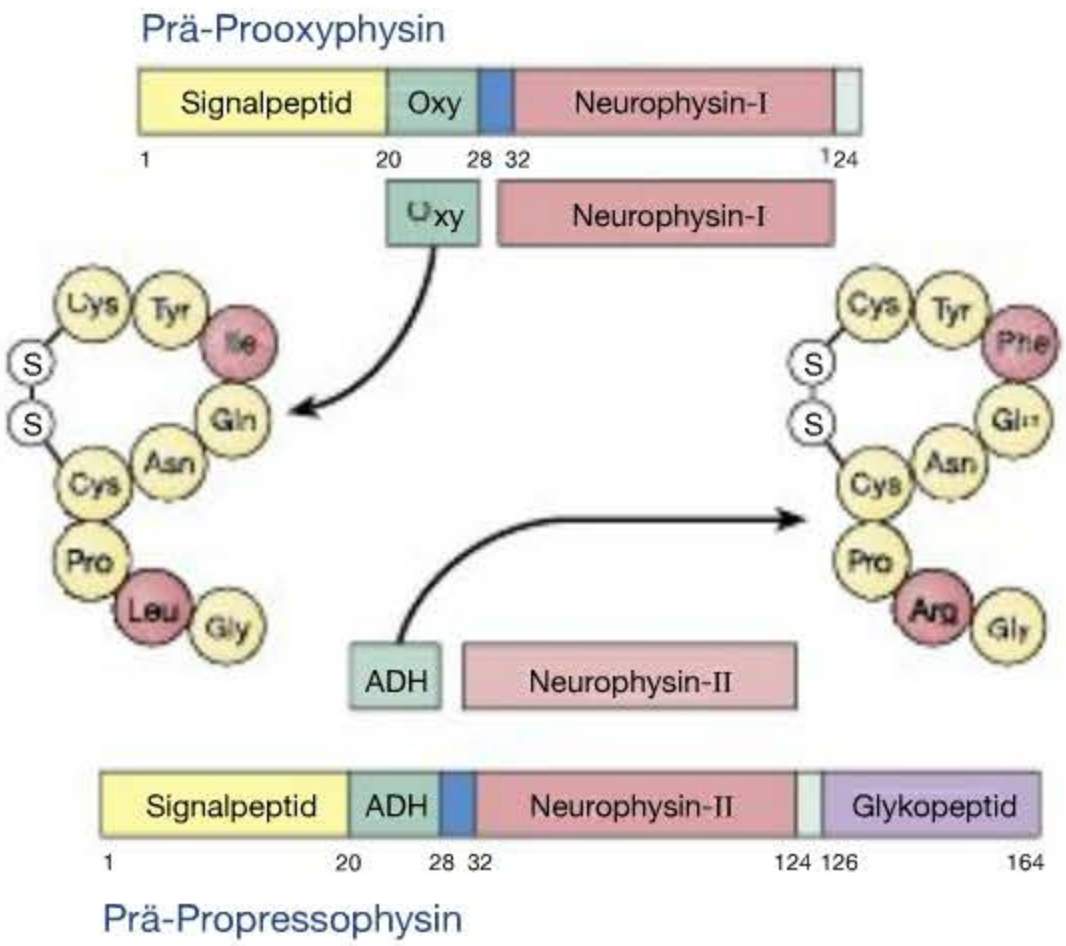


Abb. 18.28 Synthese und Struktur von ADH und Oxytocin aus ihren Vorläuferhormonen. Beide Hormone unterscheiden sich nur in 2 Aminosäuren (rote Symbole); Oxy = Oxytocin.

Regulation der Sekretion

Plasmaosmolarität Die Osmorezeptoren, die in den zirkumventrikulären Organen des Hypothalamus und im Stromgebiet der Pfortader lokalisiert sind, messen bereits eine Erhöhung der Plasmaosmolarität von nur einem Prozent und lösen eine sofortige ADH-Ausschüttung aus. Eine Abnahme der Plasmaosmolarität hat gegenteilige Wirkung. Auch die ADH-synthetisierenden Zellen selbst dienen als Osmorezeptoren. Als Sekretionssignal dient dabei die Zellschrumpfung, welche durch die hypertone Extrazellulärflüssigkeit hervorgerufen wird. Sie ändert den Dehnungszustand der Zellmembran und aktiviert mechanosensitive Ionenkanäle (möglicherweise aus der Familie der Transient-Rezeptor-Potenzial-Kanäle), was eine Depolarisation des Zellmembranpotenzials nach sich zieht. Diese löst schließlich Aktionspotenziale und somit die Neurosekretion aus. Da Hyperkaliämie zu einer Zellschwellung führt, wird in dieser Situation die ADH-Sekretion abgeschwächt. Ebenso löst Hyperosmolarität, die durch eine Erhöhung der Harnstoffkonzentration im Plasma hervorgerufen wird, keine ADH-Sekretion aus, da Harnstoff nicht zu einer osmotischen Schrumpfung der Zellen führt. Die hypertone Stimulation der osmosensitiven Regionen löst auch Durst aus.

Plasmavolumen Das Absinken des Plasmavolumens wird insbesondere von den Volumenrezeptoren des Niederdrucksystems registriert und mit sofortiger ADH-Ausschüttung beantwortet (Henry-Gauer-Reflex). Bei normalen Druck- und Volumenverhältnissen hemmt die Aktivität dieser Rezeptoren die Hormonfreisetzung.

Liegt ein Volumenverlust bei gleichzeitiger Hypoosmolarität vor (hypotone Dehydratation), überwiegt die stimulierende Wirkung des Volumenmangels die hemmende Wirkung der erniedrigten Plasmaosmolarität. In dieser Situation herrschen sogar besonders hohe Spiegel an ADH vor, wodurch dieses nicht nur die Wasserausscheidung hemmt, sondern auch seine vasokonstriktorische Wirkung entfalten kann. Beide Wirkungen helfen, den Blutdruck wieder anzuheben.

MERKE

Die wichtigsten Stimuli für die ADH-Sekretion sind eine Zunahme der Plasmaosmolarität und eine Abnahme des Plasmavolumens. Bei gleichzeitigem Volumenverlust und Hypoosmolarität überwiegt die Wirkung des Volumenmangels.

Weitere Faktoren Die ADH-Ausschüttung wird auch durch Stress, Schmerz, Übelkeit, Erbrechen, Hyperthermie (Fieber), Nikotin (antidiuretische Wirkung des Rauchens), Östrogene, Progesteron und Angiotensin II gefördert. Hemmend hingegen wirken Alkohol, Hypothermie (Diurese bei Kälte) und Trinken.

Wirkungen

Wasserresorption in der Niere ADH fördert die Wasserresorption in den Sammelrohren der Niere. Normalerweise ist die Wasserleitfähigkeit der Sammelrohre sehr gering, sodass das im Tubuluslumen befindliche Wasser nur zu einem geringen Teil dem osmotischen Gradienten folgen und ins Interstitium des hypertonen Nierenmarks gelangen kann. In diesem Zustand wird der größte Teil des in die Sammelrohre gelangten Harns ausgeschieden, es kommt also zur Diurese. Unter der Wirkung von ADH nimmt die Wasserleitfähigkeit der luminalen Membranen in den Sammelrohren um den Faktor 30–40 zu. Dadurch kann Wasser ins Interstitium resorbiert und vor der Ausscheidung bewahrt werden (Antidiurese). Verantwort-

lich dafür ist der durch ADH begünstigte Einbau von Aquaporin-2-Wasserkanälen in die luminalen Membranen der Sammelrohre.

ADH bewerkstelligt dies kurzfristig durch die Verschmelzung von intrazellulären Membranvesikeln, die bereits Aquaporin-2 in ihrer Membran tragen, mit der luminalen Sammelrohrmembran. Längerfristig stimuliert ADH auch die Aquaporin-2-Synthese. In den basolateralen Membranen der Sammelrohre befinden sich ebenfalls Aquaporine, nämlich Aquaporin-3 und -4, die jedoch nicht durch ADH reguliert werden.

ADH trägt auch zum Aufbau des osmotischen Gradienten im Nierenmark bei. Es aktiviert im dicken, aufsteigenden Teil der Henle-Schleife die Resorption von NaCl. In einigen Nephronabschnitten fördert das Hormon den Einbau von Harnstofftransportern, welche in die luminalen Membranen der Sammelrohre eingebaut werden und dadurch die Rezirkulation von Harnstoff begünstigen.

MERKE

ADH vermittelt in der Niere seine Wirkungen durch Bindung an V_2-Rezeptoren und führt zu vermehrter cAMP-Bildung. Es fördert in den Sammelrohren der Niere die Resorption und reduziert die Ausscheidung von Wasser (Antidiurese).

Durstauslösung im Hypothalamus Im Hypothalamus löst ADH auch Durst aus. Es kooperiert in diesem Zusammenhang mit Angiotensin II, das ebenfalls Durst erzeugt. Durst gibt Anlass zum Trinken, wodurch dem Körper wieder Volumen zugeführt wird. Trinken hemmt prompt die ADH-Ausschüttung, wodurch einer Hyperhydratation vorgebeugt wird (s. a. ➤ Abb. 18.34).

Weitere Wirkungen In der Hypophyse stimuliert ADH die ACTH-Sekretion, ein Effekt, der über V_{1B}-Rezeptoren vermittelt wird. Außerdem senkt es die Körpertemperatur und dürfte für die Merkfähigkeit wichtig sein. An den glatten Muskelzellen der Gefäße wirkt ADH vasokonstriktorisch. Dieser Effekt wird über V_{1A}-Rezeptoren vermittelt.

Klinik ADH-Mangel und ADH-Überproduktion

ADH-Mangel, Diabetes insipidus Ursache kann entweder eine herabgesetzte Bildung bzw. Freisetzung sein (zentraler Diabetes insipidus, z. B. als Folge von Unfall, Operation, Tumor, Entzündungen, selten auch von Mutationen im Gen für Prä-Propressophysin), oder ein fehlendes Ansprechen der Sammelrohre auf das Hormon (renaler bzw. nephrogener Diabetes insipidus). Letzteres kann durch Mutationen der V_2-Rezeptoren oder Aquaporin-2-Kanäle bedingt sein. Schädigungen der Nierentubuli durch Entzündung (Nephritis), Hyperkalzämie und einige Medikamente (Lithium) können ebenfalls die Wirkung von ADH unterdrücken.

Bei Diabetes insipidus scheiden die Nieren große Volumina (bis zu 20 und mehr Liter/d) an hypotonem (< 300 mosmol/kg) Harn aus (Polyurie). Der Flüssigkeitsverlust muss durch Trinken kompensiert werden. Die Patienten haben dementsprechend starken Durst (Polydipsie). Unterbleibt die Flüssigkeitszufuhr, führt dies zur hypertonen Dehydratation. Der zentrale Diabetes insipidus kann durch Gabe von ADH behandelt werden.

ADH-Überproduktion (Syndrom der inappropriaten Sekretion von ADH, SIADH) Bei einer Reihe von Erkrankungen kann sich ein ADH-Spiegel finden, der für die vorherrschende Plasmaosmolarität zu hoch ist. Ursachen können ADH-produzierende Tumoren sein (z. B. kleinzelliges Bronchialkarzinom), aber auch Erkrankungen von Lunge und ZNS, Hypothyreose oder Medikamente. Durch den ADH-Überschuss wird zu wenig Wasser ausgeschieden. Die drohende Hypervolämie wird kompensiert, wenn die anderen volumenregulierenden Mechanismen (Renin-Angiotensin-Aldosteron-System und atriales natriuretisches Peptid) intakt sind. Es entwickelt sich jedoch ein Natriummangel, der eine Hypoosmolarität nach sich zieht, da zur Ausscheidung von Wasser die Natriumausscheidung gesteigert wird. Vor allem aber führt die Hypoosmolarität zur Zellschwellung, was insbesondere die Gefahr eines Hirnödems in sich birgt.

Oxytocin

Struktur und Synthese

Oxytocin wird wie ADH in den Nuclei supraopticus und paraventricularis des Hypothalamus gebildet und ist ebenfalls ein Nonapeptid mit einer Disulfidbrücke. Die Synthese von Oxytocin ist der von ADH ähnlich (s. o., ➤ Abb. 18.28).

Regulation der Sekretion

Geburt Während der Geburt löst die Dehnung des unteren Uterussegments und der Zervix eine starke reflektorische Ausschüttung von Oxytocin aus. Dadurch wird ein positiver Rückkoppelungsprozess in Gang gesetzt: Durch die starken Kontraktionen des Uterus (Wehen) wird der Fetus in den Geburtskanal gedrückt, was zu weiterer Dehnung und noch stärkerer Oxytocinausschüttung führt (Ferguson-Reflex). Außerdem fördert Oxytocin die Bildung von Prostaglandinen. Dies führt während der Geburt ebenfalls zu positiver Rückkoppelung, weil Prostaglandine zu einer Depolarisation der uterinen Muskelzellen beitragen und damit die Empfindlichkeit des Uterus für Oxytocin steigern.

Laktationsphase In der Laktationsphase führt die taktile Stimulation der Mamille durch das saugende Kind zu reflektorischer Oxytocinausschüttung und durch Kontraktion der myoepithelialen Zellen der Milchgänge zur Milchejektion. Dieser neurohumorale Reflex kann auch durch konditionierte Reize ausgelöst werden: Oxytocin kann bereits ausgeschüttet werden, wenn die stillende Mutter das Weinen ihres Kindes vernimmt.

Wirkungen

Geburt Oxytocin steuert die Uterusfunktion während der Geburt. Es steigert die Frequenz und die Häufigkeit sowie die Stärke der Uteruskontraktionen. Gegen Ende der Schwangerschaft führen die ansteigenden Konzentrationen an Östrogen, CRH (aus der Plazenta) sowie an Prostaglandinen zunehmend zur Depolarisation des Membranpotenzials der uterinen Muskelzellen und steigern die Empfindlichkeit des Organs für Oxytocin.

Klinik Oxytocinwirkung
Klinisch wird Oxytocin zur Auslösung und Verstärkung der Wehen in der Geburtshilfe verwendet.

Neurotransmitter Oxytocin wirkt auch als Neurotransmitter und ist wichtig für die Entwicklung mütterlichen Verhaltens nach der Geburt (z. B. Akzeptieren des Neugeborenen).

Weitere Wirkungen Die Oxytocinausschüttung wird auch durch die mechanischen Stimuli, die zum Orgasmus führen, und durch den Orgasmus selbst provoziert. Das Hormon löst dabei ebenfalls Kontraktionen der Uterusmuskulatur aus. Außerdem wirkt Oxytocin natriuretisch. Die Rolle von Oxytocin beim Mann ist noch weitgehend unklar.

18.2.5 Hormone der Schilddrüse

Funktionelle Architektur der Schilddrüse

Schilddrüsenfollikel Die sekretorische Einheit der Schilddrüse ist der Schilddrüsenfollikel, wovon das Organ etwa 3 Millionen enthält. Dabei handelt es sich um eine einschichtige, sphärisch arrangierte Lage von Epithelzellen (Thyreozyten), die mit ihrer nach innen weisenden apikalen (luminalen) Oberfläche das Kolloid einschließt und mit der nach außen weisenden basolateralen Seite an das Kapillarnetz grenzt. Das Kolloid besteht aus Thyreoglobulin (TG), der Vorläufer- und Speicherform der Schilddrüsenhormone. Die Aktivität der Epithelzellen des Schilddrüsenfollikels wird durch TSH reguliert.

Zwischen den Follikeln finden sich die calcitoninproduzierenden C-Zellen. Calcitonin wird im Zusammenhang mit dem Calcium-Phosphat-Haushalt besprochen.

Thyreoglobulin TG ist ein Glykoprotein-Dimer aus 2 Polypeptiden mit je 2748 Aminosäuren. TG wird in den Thyreozyten synthetisiert und durch Exozytose in das Follikellumen sezerniert. Es macht etwa 30% der Schilddrüsenmasse aus. Bei Bedarf nehmen die Thyreozyten jodiniertes TG durch Endozytose wieder auf und bilden durch proteolytische Spaltung Thyroxin (T_4) und Trijothyronin (T_3), welches sie an ihrer basolateralen Seite in das Blut abgeben.

Klinik Thyreoglobulin als Tumormarker
Unter physiologischen Bedingungen gelangen nur Spuren von TG ins Blut. Bei Tumoren der Schilddrüse kann sich dieser Anteil jedoch beträchtlich erhöhen, sodass der Nachweis von TG klinisch als Tumormarker verwendet wird.

Durchblutung Das Schilddrüsengewebe ist außerordentlich gut durchblutet, der Blutfluss pro Gramm Gewebe ist mit 4 bis 6 ml/min etwa doppelt so hoch wie in der Niere.

188 Fall: Hyperthyreose

Thyroxin (T_4) und Trijodthyronin (T_3)

Synthese und Struktur

Jodaufnahme Follikelzellen sind in der Lage, Jodid (J^-) aktiv, also gegen den chemischen und elektrischen Gradienten, aufzunehmen und 30–50-fach konzentriert zu speichern. Die Aufnahme aus dem Blut findet an der basolateralen Seite über einen sekundär aktiven Na^+/J^--Symporter statt (4 in ➤ Abb. 18.29). Die treibende Kraft für diesen Transport ist der Gradient für Na^+. Die Aufnahme von J^- wird durch TSH kontrolliert.

MERKE
Zur Synthese der Schilddrüsenhormone ist die Zufuhr von Jod mit der Nahrung erforderlich, wobei der tägliche Bedarf etwa 150–200 µg beträgt.

Jodination An der apikalen Seite verlässt J^- die Thyreozyten über Anionenkanäle ins Lumen des Follikels. Dort wird J^- durch die Wirkung der Thyreoideaperoxidase (TPO) mit H_2O_2 zu einer reaktiven Jod-Spezies (J-Radikal, Hypojodat oder J^+) oxidiert (5 in ➤ Abb. 18.29) und an einige Tyrosinreste des Thyreoglobulins gekoppelt. Es entstehen Monojodtyrosin-TG (MJT) und Dijodtyrosin-TG (DJT). Dieser Schritt wird auch als Jodination oder Organifikation von Jodid bezeichnet (3 in ➤ Abb. 18.29).

Thyreoglobulin-gekoppeltes T_3 und T_4 Im nächsten Schritt wird ein jodierter Tyrosinrest auf einen zweiten jodierten Tyrosinrest übertragen (6 in ➤ Abb. 18.29). Durch Kopplung zweier DJT entsteht 3,5,3',5'-Tetrajodthyronin-TG (T_4-TG), und durch Kopplung eines MJT an ein DJT entsteht 3,5,3'-Trijodthyronin-TG (T_3-TG). T_3 und T_4 sind also im Follikelkolloid immer noch an TG gekoppelt. Durch Kopplung eines DJT an ein MJT entsteht in Spuren das reverse 3,3',5'-T_3-TG (rT_3-TG) und durch Kopplung zweier MJT entsteht 3,3'-Dijodthyronin-TG (T_2-TG). Das Spendertyrosin wird bei der Kopplung zu Dehydroalanin, das im Verband des TG verbleibt.

Hormonfreisetzung Bei Bedarf stimuliert TSH die Endozytose von jodiniertem TG. Die TG-haltigen Vesikel fusionieren mit Lysosomen, und durch die Wirkung der lysosomalen Enzyme wird TG abgespalten (7 in ➤ Abb. 18.29). T_3 und T_4 werden freigesetzt und gelangen durch Diffusion aus den Thyreozyten ins Blut.

Dejodinierung Bereits in den Thyreozyten werden etwa 10% von T_4 zu T_3 umgewandelt. Freigesetzte MJT- und DJT-Reste werden durch das Enzym Jodothyrosin-Dehalogenase dejodiert und die J^--Ionen zur Organifikation wiederverwendet.

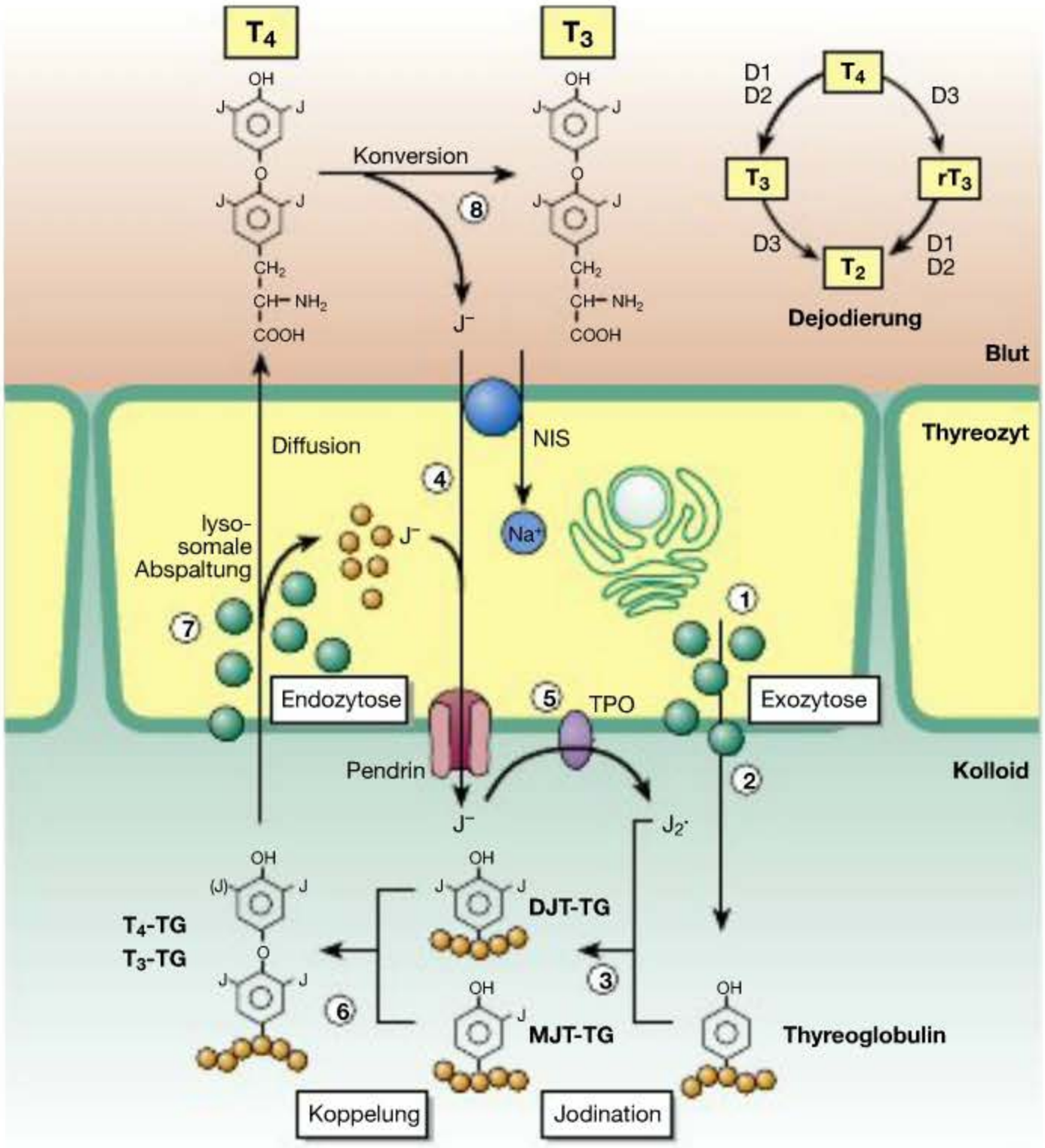


Abb. 18.29 Biosynthese von Thyroxin (T_4) und Trijodthyronin (T_3). Die Follikelzellen der Schilddrüse synthetisieren im Golgi-Apparat Thyreoglobulin (TG), ein Protein, das reich an der Aminosäure Tyrosin ist (1). TG wird in das Lumen der Follikel, das Kolloid, sezerniert (2). Dort wird Jod an Tyrosin gekoppelt (3). Das dazu notwendige Jod muss zunächst in Form von Jodidionen aus dem Blut aufgenommen (4, Na^+-gekoppelter Transport), zum Lumen transportiert und durch die Thyreoidea-Peroxidase oxidiert werden (5). Nun wird ein jodiertes Tyrosin an ein zweites jodiertes Tyrosin gekoppelt (6). Durch Abspaltung von TG werden Thyroxin (T_4) und Trijodthyronin (T_3) gebildet (7). Die Schilddrüse bildet hauptsächlich das wenig wirksame T_4. In der Peripherie wird T_4 durch Dejodinasen zum wirksameren T_3 dejodiert (8).

Ein angeborener Defekt der Dehalogenase führt auch bei ausreichender Jodzufuhr zu Jodmangelzuständen.

Normalerweise sezerniert die Schilddrüse 10–20-mal mehr T_4 als T_3. In der Peripherie führen Dejodinasen durch die Abspaltung eines Jodatoms vom äußeren bzw. inneren Phenolring der jeweiligen Produkte entweder zur Aktivierung oder zur Inaktivierung der Schilddrüsenhormone. Die Dejodinasen Typ 1 oder Typ 2 führen zur Umwandlung und somit Aktivierung von T_4 zu T_3. Gleichfalls konvertieren sie rT_3 zu T_2. Die Dejodinase Typ 3 wandelt T_4 zu rT_3 und T_3 zu T_2 um. Da sowohl rT_3 als auch T_2 hormonell inaktiv sind, ist die Dejodinase Typ 3 das wichtigste T_3 und T_4 inaktivierende Enzym und bildet einen wirksamen Schutz der Gewebe vor zu viel Schilddrüsenhormonen. In der Leber und in der Niere werden etwa 80% des T_4 durch die Dejodinase Typ 1 in T_3 umgewandelt (8 in ➤ Abb. 18.29), dessen biologische Wirksamkeit etwa 10-mal größer als die von T_4 ist. Der Rest wird in rT_3 umgewandelt, das bei schweren nicht thyreoidalen Erkrankungen vermehrt gebildet wird. T_4 ist also das Hauptprodukt der Schilddrüse und kann durchaus als Prohormon aufgefasst werden. Es dient wegen seiner längeren Halbwertszeit (➤ Tab. 18.3) als periphere Speicherform für das wesentlich wirksamere T_3. Die unwirksamen Metaboliten werden mit dem Harn und zum Teil über die Leber ausgeschieden, während die J^--Ionen wiederverwertet werden.

Hormontransport im Plasma Die Schilddrüsenhormone sind wasserunlöslich und werden im Plasma an die Transportproteine Transthyretin (TTR, auch als thyroxinbindendes Präalbumin bezeichnet), thyroxinbindendes Globulin (TBG) und

Albumin gekoppelt. Etwa 70% der zirkulierenden Hormone sind an TBG gebunden. Nur etwa 0,5% existieren in freier, ungebundener Form und sind somit biologisch aktiv. Aus der Bindung an die Transportproteine resultiert die extrem lange Halbwertszeit der Hormone. Sie beträgt etwa 1 Tag für T_3 und 7 Tage für T_4 (➤ Tab. 18.3). Klinisch bedeutsam ist die Bestimmung des Anteils an freiem T_3 und T_4.

Klinik Bedeutung des Jods für die Schilddrüsenhormone

Jodaufnahme Der Na^+/J^--Symporter kann auch andere Anionen, wie Perchlorat (ClO_4), Pertechnat (TcO_4^-), Nitrat (NO_3^-) oder Thiocyanat (SCN^-), binden oder transportieren. Diese Anionen hemmen kompetitiv die Aufnahme von Jodid. Entsprechend kann ihre übermäßige Aufnahme (Nitrat im Trinkwasser, Thiocyanat im Kohl) mit der Nahrung zu einer Unterfunktion der Schilddrüse führen. Der Na^+/J^--Symporter wird durch Lithiumionen gehemmt (Unterfunktion der Schilddrüse bei einer Therapie mit Lithium).

Verminderung der Hormonsynthese Die Bildung der Schilddrüsenhormone kann gezielt durch Medikamente gebremst werden (Thyreostatika): Perchlorat, Pertechnat und Thiocyanat hemmen die Aufnahme von Jodid in die Thyreozyten, und Thioamide hemmen die Peroxidase. Ein Überangebot an Jod wirkt sich hemmend auf die Synthese und Freisetzung der Schilddrüsenhormone aus: Jodaufnahme, Organifikation, Endozytose von jodiniertem Threoglobulin, die Wirkung von TSH und die Durchblutung des Schilddrüsengewebes werden unterdrückt. Diese hemmende Wirkung hoher Dosen von Jodid wird therapeutisch eingesetzt.

Die prophylaktische Verabreichung von hohen Dosen nicht radioaktiven Jods soll im Fall eines nuklearen Unglücks die Aufnahme und Speicherung von radioaktivem Jod in der Schilddrüse unterbinden.

Jodakkumulation Die Fähigkeit der Schilddrüse, Jod und andere Anionen zu konzentrieren, ist Grundlage wichtiger diagnostischer und therapeutischer Anwendungen bei Schilddrüsenerkrankungen. Nach Verabreichung von radioaktivem ^{123}J, ^{131}J oder $^{99m}TcO_4^-$ akkumuliert dieses in der Schilddrüse und kann mithilfe einer Szintillationskamera erfasst werden (➤ Abb. 18.30). Dadurch können der Verlauf und das Ausmaß der Jodaufnahme, Größe und Form der Schilddrüse sowie das Verteilungsmuster der gespeicherten Aktivität gemessen und dargestellt werden:

- Eine Region, in der die Aktivität des gespeicherten radioaktiven Jods größer ist als im umgebenden Schilddrüsengewebe, wird als warmer Knoten bezeichnet.
- Ein heißer Knoten speichert intensiv das Radioisotop, während das umliegende Gewebe kaum Aktivität aufweist (➤ Abb. 18.30c).
- Als kalter Knoten wird hingegen eine Region fehlender Aktivitätsanreicherung bezeichnet (➤ Abb. 18.30b).

Heiße und warme Knoten können Regionen intensiver, krankhaft gesteigerter Hormonproduktion sein. Ein kalter Knoten hingegen kann Ausdruck fehlenden Schilddrüsengewebes (Zyste) oder eines malignen Tumors sein. Die Methode gestattet es auch, mit ^{123}J ektopes, außerhalb der Schilddrüse gelegenes Schilddrüsengewebe (z. B. am Zungengrund, Tumormetastasen) aufzufinden.

Die Zerstörung des Schilddrüsengewebes durch das Radioisotop ^{131}J wird als Alternative zur operativen Entfernung des Organs bei malignen Tumoren oder zur Verkleinerung von großen Knoten bei Struma eingesetzt.

Regulation der Synthese und Sekretion

Endokrine Achse Bildung und Freisetzung der Schilddrüsenhormone stehen unter hypothalamisch-hypophysärer Kon-

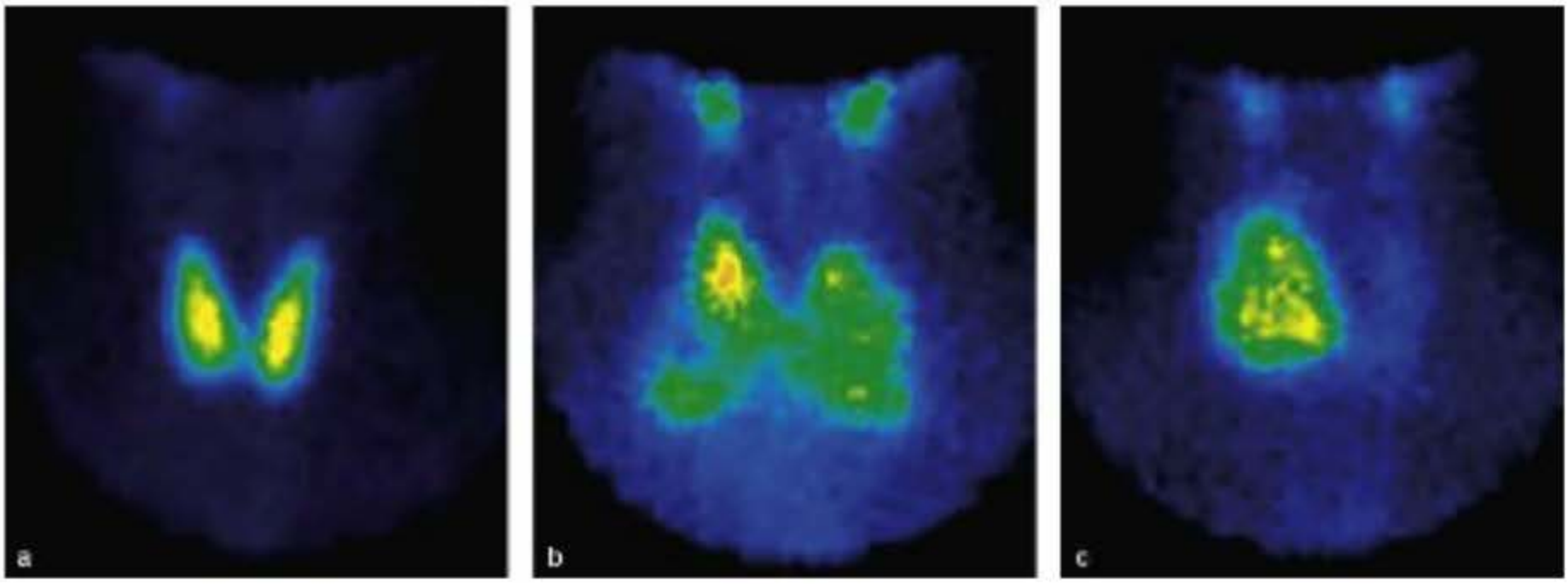


Abb. 18.30 Schilddrüsenszintigraphie (Bilder: Prof. Dr. Roy Moncayo, Medizinische Universität Innsbruck).
a ^{99m}Tc-Szintigraphie einer normalen Schilddrüse.
b Bild einer diffus vergrößerten Schilddrüse bei Struma multinodosa mit kaltem Knoten rechts lateral (Kreis). Die Aktivitätsanreicherung am Zungengrund (oben im Bild) stammt von den Speicheldrüsen.
c Starke Anreicherung von ^{99m}Tc (heißer Knoten) bei einem autonomen Adenom. Die Aktivitätsanreicherung kommt durch eine gesteigerte, von den Regulationsmechanismen abgekoppelte Hormonbildung zustande. Durch die hohe Konzentration an T_3 und T_4 wird die Hormonproduktion im umgebenden gesunden Gewebe durch negative Rückkoppelung unterdrückt.

trolle. TRH, TSH und T_3/T_4 bilden eine endokrine Achse. Das im Hypothalamus gebildete Tripeptid TRH gelangt über den hypophysären Portalkreislauf in die Adenohypophyse und fördert dort Synthese und Sekretion von TSH. Dieses wiederum stimuliert in der Schilddrüse die Synthese und Freisetzung von T_3 und T_4 sowie das Wachstum der Schilddrüse. T_3 und T_4 unterdrücken ihrerseits die TRH- und TSH-Freisetzung.

TRH-Sekretion TRH wird pulsatil ausgeschüttet (etwa alle 1,8 Stunden einmal) und unterliegt einer zirkadianen Rhythmik (maximale Sekretion um Mitternacht). Beim Neugeborenen wird die TRH- und TSH-Sekretion durch Kälte stimuliert. Dadurch steigen der Grundumsatz und die Wärmeproduktion, was nach der Geburt für die Anpassung an die neue, niedrigere Umgebungstemperatur notwendig ist. ADH und α-adrenerge Stimulation steigern ebenfalls die TRH-Sekretion.

TSH-Sekretion Die thyreotropen Zellen der Adenohypophyse stehen hauptsächlich unter der Kontrolle der intrazellulären T_3-Konzentration, welche zum größten Teil durch Dejodinierung aus T_4 durch die Wirkung der Dejodinase Typ 2 bestimmt wird. T_3 reduziert die Empfindlichkeit der thyreotropen Zellen für TRH durch Herabregulation der TRH-Rezeptoren. Ist die Konzentration an freiem zirkulierendem T_4 hoch, sinkt die Zahl der verfügbaren TRH-Rezeptoren, und die Synthese und Sekretion von TSH werden gebremst. Umgekehrt bewirkt ein Mangel an T_4 eine Zunahme der TRH-Rezeptoren. Darüber hinaus gibt es weitere Einflussfaktoren: Die Sekretion von TSH wird durch hohe Konzentrationen an Glucocorticosteroiden (z. B. bei Morbus Cushing), Somatostatin und Dopamin gehemmt, durch Östrogene hingegen gefördert (Schwangerschaft).

TSH wirkt an den Zellen der Schilddrüsenfollikel durch Bindung an einen eigenen Rezeptor.

Klinik Beurteilung der Schilddrüsenfunktion

Die Bestimmung der Konzentrationen von (freiem) T_3 und T_4 sowie von TSH vor und nach Stimulation durch TRH (TRH-Test) stellt eine wichtige diagnostische Grundlage zur Beurteilung der Schilddrüsenfunktion dar.

Autonomie In jedem normalen Schilddrüsengewebe gibt es allerdings autonome Bereiche, die von den Mechanismen dieses Rückkoppelungsmechanismus unabhängig sind.

Klinik Jodhaltige Röntgenkontrastmittel

In Jodmangelgebieten kommt es zu einer Zunahme der autonomen Areale in der Schilddrüse. Eine plötzliche Jodzufuhr kann dann eine Überproduktion der Schilddrüsenhormone auslösen (z. B. jodhaltige Röntgenkontrastmittel).

Wirkungen

Genomische Wirkungsvermittlung Die Schilddrüsenhormone entfalten ihre Wirkungen anscheinend in allen Zellen des Organismus. Aufgrund ihrer lipophilen Natur gelangen freies T_3 und T_4 durch Diffusion in den Zellkern, wo sie an spezifische Rezeptoren binden. Einige Zellen besitzen auch spezifische Transportmechanismen für die Schilddrüsenhormone. Die Rezeptoren gehören zur Familie der nukleären Transkriptionsfaktoren. Ihre Affinität für T_3 ist wesentlich höher als für T_4, welches durch die Wirkung der Dejodinase rasch in T_3 umgewandelt wird. Nach Bindung an den T_3-Rezeptor kommt es zur Dimerisation zweier T_3-Rezeptoren oder eines T_3-Rezeptors mit dem Retinolsäurerezeptor. Das Rezeptor-Dimer bindet dann an die Thyroid-Hormone-Responsive-Elements (TRE) der DNA, um die Transkription bestimmter Gene zu stimulieren oder zu unterdrücken.

Nichtgenomische Wirkungsvermittlung Einige Wirkungen des Hormons werden auch durch nichtgenomische Mechanismen vermittelt. Dazu gehören die rasche Aktivierung der Dejodinase Typ 2 in den thyreotropen Zellen der Adenohypophyse, die Stimulation des Glucose- und Aminosäuretransports und die Stimulation von Na^+- und Ca^{2+}-Transportern im Skelettmuskel.

Fetale und kindliche Entwicklung Die Schilddrüsenhormone sind eine unabdingbare Voraussetzung für die normale körperliche und geistige Entwicklung. Die Hormone fördern u. a. das Auswachsen von Dendriten und Axonen sowie die Bildung von Synapsen und Myelinscheiden und sind eine wichtige Voraussetzung für die Bildung und Wirkung von GH und IGF-1. Das Körperwachstum wird teilweise über die Stimulation dieser Hormone, teilweise aber auch unabhängig von ihnen beeinflusst. T_3 und T_4 stimulieren den Umsatz von Knochen und Bindegewebsgrundsubstanz (Glucosaminoglykane) und sind für die normale Entwicklung von Haut und Hautanhangsgebilden notwendig.

Klinik Kretinismus

Ein Mangel an Schilddrüsenhormonen während der Fetalzeit und in den ersten Lebensjahren bedingt eine irreversible schwere geistige und körperliche Retardierung, die bei voller Ausprägung als Kretinismus in Idiotie, unproportioniertem Zwergwuchs und Taubheit ihren Ausdruck findet. Die Screeninguntersuchung aller Neugeborenen auf Hypothyreose ist heute gesetzlich vorgeschrieben.

Sauerstoffverbrauch, Grundumsatz und Wärmeproduktion Die Schilddrüsenhormone steigern den Grundumsatz, die Wärmeproduktion und die Wärmeabgabe. T_3 fördert in den meisten Zellen die Expression und somit die Aktivität der Na^+-K^+-ATPase. Dies bedingt einen gesteigerten O_2-Verbrauch und führt zu vermehrter Wärmeproduktion. Letztere wird auch durch vermehrte zitterfreie Wärmebildung erzielt.

Beim Erwachsenen stimulieren die Schilddrüsenhormone die vermehrte Bildung des Entkopplerprotein-3 (Uncoupling-Protein-3, UCP-3) im Skelettmuskel. Beim Neugeborenen wirken die Schilddrüsenhormone hingegen indirekt, indem sie im braunen Fettgewebe die Empfindlichkeit von Entkopplerprotein-3 für adrenerge Stimulation (über β_3-Rezeptoren) steigern.

Im Atemzentrum sorgen die Schilddrüsenhormone für eine normale CO_2- und O_2-Empfindlichkeit der respiratorischen Neurone.

Blut Der gesteigerte O_2-Verbrauch führt indirekt zu vermehrter Bildung von Erythropoietin und gesteigerter Erythropoese. Gleichzeitig ist die Lebensdauer der Erythrozyten herabgesetzt. Die Bildung von 2,3-Diphosphoglycerat wird gesteigert, was die O_2-Verfügbarkeit im Gewebe verbessert. Die periphere Vasodilatation fördert zugleich die Durchblutung.

Metabolismus Die Schilddrüsenhormone entfalten sowohl anabole als auch katabole Wirkungen. Bei normalen, euthyreoten Hormonspiegeln überwiegen die anabolen Funktionen, was an der Bedeutung des Hormons für das Wachstum und die normale Entwicklung zu erkennen ist. Ein Hormonüberschuss oder -mangel kann dazu führen, dass entweder die katabolen oder anabolen Wirkungen des Hormons überwiegen.

Generell steigern T_3 und T_4 den Appetit, die enterale Absorption und die Motilität des Gastrointestinaltrakts. Glucose wird im Darm vermehrt absorbiert, und die Glykogenolyse und die Gluconeogenese in der Leber werden stimuliert. Auch im Skelettmuskel steigern T_3 und T_4 die Glykogenolyse. In vielen Zellen fördern sie die Glucoseaufnahme und die Glykolyse. Gleichzeitig nimmt die Empfindlichkeit der Gewebe für Insulin ab, sodass die Schilddrüsenhormone in Summe eine blutzuckererhöhende, diabetogene Wirkung haben. Im Fettstoffwechsel steigern T_3 und T_4 die Aktivität der Lipoprotein-Lipase, fördern die Lipolyse und heben die Konzentration an freien Fettsäuren im Plasma an. Sie fördern die Expression von LDL-Rezeptoren. Obwohl die Aktivität der HMG-CoA-Reduktase, des Schlüsselenzyms der Cholesterinbiosynthese, gesteigert wird, senken sie durch Vermehrung der LDL-Rezeptoren den Cholesterinspiegel. Auch der Umbau von Cholesterin in Gallensäuren wird gefördert. LDL transportiert auch vermehrt β-Carotin, dessen Umwandlung zu Retinal ebenfalls gefördert wird.

Sympathikus In Herz, Skelettmuskel, Leber, Fettgewebe und Lymphozyten bewirkt T_3 eine gesteigerte Expression von β-adrenergen Rezeptoren. Im Herzen vermindert es zudem die Expression der α-Rezeptoren.

Herz-Kreislauf-System und Skelettmuskel Am Herzen wirken die Schilddrüsenhormone positiv inotrop und positiv chronotrop. Ursache hierfür ist die vermehrte Expression von β_1-Rezeptoren und G-Proteinen und die damit einhergehende Sensibilisierung für Wirkungen des Sympathikus. Herz- und Skelettmuskelzellen steigern die Expression von „raschen" Myosin-Schwerketten (Myosin Heavy Chain-II, MHC-II), Ca^{2+}-ATPasen und der Na^+-K^+-ATPase. T_3 kann einen Umbau von langsamen Typ-I-Fasern in schnelle Typ-II-Fasern bewirken. Gemeinsam mit den Wirkungen auf das Nervensystem führt dies dazu, dass die Kontraktions- und Relaxationsgeschwindigkeiten der Skelettmuskelfasern zunehmen und die Reflexe gesteigert werden. Insgesamt wird die neuromuskuläre Erregbarkeit gesteigert.

Niere T_3 und T_4 steigern den renalen Blutfluss, die GFR und den tubulären Transport.

Andere Hormonsysteme Euthyreote Hormonspiegel sind für die Expression von GH und die Wirkung von IGF-1, für die Sekretion von ADH, die Produktion von Cortisol und die Steuerung des Menstruationszyklus notwendig.

MERKE

Die Schilddrüsenhormone wirken auf alle Zellen im Körper und sind für die normale körperliche und geistige Entwicklung unverzichtbar. Sie steigern Grundumsatz, Wärmeproduktion und O_2-Verbrauch und haben vielfältige Wirkungen auf Stoffwechsel und Organfunktionen.

Klinik **Struma, Hypothyreose, Hyperthyreose**

Struma Eine Vergrößerung der Schilddrüse (Struma) entsteht meist durch übermäßige Stimulation von TSH-Rezeptoren und tritt vor allem in Jodmangelgebieten auf: Durch den stets drohenden Mangel an Schilddrüsenhormonen werden vermehrt TRH und TSH gebildet, was das Wachstum der Schilddrüse auslöst. Auch Autoantikörper, welche die TSH-Rezeptoren stimulieren, oder ein Tumor der Schilddrüse können eine Struma verursachen. Eine Struma kann sowohl mit normalen (euthyreoten), erniedrigten (hypothyreoten) oder erhöhten (hyperthyreoten) Hormonspiegeln einhergehen.

Mangel an Schilddrüsenhormonen, Hypothyreose Ursachen können ein Mangel an TRH und/oder TSH, hemmende TSH-Rezeptor-Autoantikörper, eine Loss-of-Function-Mutation des TSH-Rezeptors, eine gestörte Synthese von T_3 und T_4 (genetisch, toxisch, Medikamente), eine ungenügende Konversion von T_4 zu T_3 oder eine Resistenz der Zielzellen sein. Häufigste Ursache ist der alimentäre Mangel an Jod oder eine Entzündung der Schilddrüse. Schließlich kann Schilddrüsengewebe nach Operation oder Radiojodtherapie fehlen. Klinisch sind folgende Symptome möglich:

- Der Mangel an Schilddrüsenhormonen setzt den Grundumsatz herab, sodass die Patienten sowohl an Gewicht zunehmen, obwohl sie weniger Appetit haben, als auch weniger Wärme produzieren, sodass eine Hypothermie entsteht. Die Haut ist kühl, trocken und blass, es besteht eine Kälteintoleranz.
- Der O_2-Bedarf ist reduziert, die Atemfrequenz verlangsamt, wodurch sich Hypoxie und Hyperkapnie entwickeln können. Durch verminderte Erythropoietinproduktion kann eine Anämie entstehen.
- Die Herzfrequenz ist verlangsamt und das Schlagvolumen vermindert, was ein Absinken des Herzminutenvolumens und arteriellen Blutdrucks (arterielle Hypotonie) nach sich zieht.
- Die veränderte Stoffwechsellage führt zu Hypoglykämie und Hypercholesterinämie (als Folge kann sich eine Arteriosklerose entwickeln).
- Die verminderte Umwandlung von β-Carotin in Retinal kann Nachtblindheit bewirken.
- Der verminderte Umsatz von Bindegewebsgrundsubstanzen führt zur Einlagerung von Glucosaminoglykanen im Interstitium, was der Haut eine teigige, ödemähnliche Beschaffenheit verleiht (Myxödem). Als Folge herabgesetzten renalen Blutflusses, eingeschränkter GFR und tubulären Transports kommt es auch zu NaCl-Retention und Bildung von echten Ödemen, zu Aszites sowie zu Pleura- und Perikardergüssen.

- Die HCl-Sekretion des Magens ist vermindert, die Darmperistaltik ist verlangsamt und bedingt Verstopfung (Obstipation).
- Die Muskulatur ist steif, schmerzhaft und neigt zu ungewollten Zuckungen (Myoklonien).
- Am Nervensystem entwickelt sich schließlich Hyporeflexie, Müdigkeit, Antriebslosigkeit, die intellektuellen Leistungen sind reduziert, es kommt zu psychiatrischen Störungen (Depression, paranoide Störungen), Störungen der Kleinhirnfunktion (Ataxie), Taubheit und Störungen des Bewusstseins bis hin zum Koma.
- Wird im Zuge der Hypothyreose durch die negative Rückkoppelung mehr TRH gebildet, kann es außerdem zu einer gesteigerten Freisetzung von Prolactin (Hyperprolaktinämie) und dadurch zu einem Gonadotropinmangel kommen (Störungen der Sexualfunktionen).

Besonders schwere Folgen hat ein angeborener und frühkindlicher Mangel an Schilddrüsenhormonen (Kretinismus, s. o.).

Überschuss an Schilddrüsenhormonen, Hyperthyreose Sie kann Folge einer vermehrten Stimulation der Schilddrüse (gesteigerte Ausschüttung oder ektope Produktion von TSH, Stimulation der TSH-Rezeptoren durch stimulierende Autoantikörper bei Morbus Basedow, Gain-of-Function-Mutation im TSH-Rezeptor), einer autonomen Hormonproduktion (autonomes Adenom, Tumor) oder einer übermäßigen medikamentösen Zufuhr der Hormone sein. Klinische Folgen können sein:

- Der Grundumsatz ist gesteigert, die Patienten verlieren an Gewicht, obwohl der Appetit gesteigert ist. Gleichzeitig wird mehr Wärme produziert, und es entsteht eine Hyperthermie.
- Durch die Förderung der Sympathikuswirkung erhöhen sich Herzfrequenz und Schlagvolumen. Dadurch steigen sowohl das Herzminutenvolumen als auch der systolische Blutdruck. Da der periphere Widerstand zugleich vermindert ist, ist der diastolische Blutdruck erniedrigt. Für das Herz ist es besonders belastend, das hohe Herzminutenvolumen aufrechtzuerhalten, und ein Herzversagen („high output failure") ist möglich. Störungen der Erregungsbildung und -ausbreitung können zusätzlich Extrasystolen und Vorhofflimmern bedingen.
- Die Veränderungen des Stoffwechsels führen zu einer Erhöhung der freien Fettsäuren, Hypocholesterinämie und einer gestörten Glucosetoleranz (Hyperglykämien und Diabetes mellitus). Die gesteigerte Proteolyse bedingt Muskelschwäche sowie Verlust an Bindegewebe und Knochensubstanz. Der gesteigerte Knochenabbau führt zu Osteoporose, Hyperkalzämie und Hyperkalzurie. In der Niere sind zudem GFR und RBF gesteigert.
- Die neuromuskuläre Erregbarkeit ist gesteigert. Die vermehrte Darmperistaltik führt zu Durchfall (Diarrhö). Die Muskulatur ist schwach und leicht ermüdbar. Die Schwäche der Atemmuskulatur bewirkt eine Abnahme der Vitalkapazität.
- Am Nervensystem resultieren Hyperreflexie, Zittern, Nervosität, emotionale Labilität und Schlaflosigkeit.
- Ein mit dem Morbus Basedow häufig assoziiertes Krankheitsbild ist das der endokrinen Orbitopathie. Dabei nimmt das Volumen des retrobulbären Gewebes und der Tränendrüsen zu, weil mehr Glucosaminoglykane entstehen und dadurch mehr Wasser eingelagert wird. Außerdem ist das Gewebe entzündet. Klinisch äußert sich dies in einem Hervortreten der Bulbi (Exophthalmus), Doppelbildern, Lichtempfindlichkeit und Tränenfluss.

18.2.6 Hormone der Nebennierenrinde

Die Nebennierenrinde (NNR) ist Produktionsstätte von Steroidhormonen. Ihre Hauptprodukte werden entsprechend den Wirkungen unterteilt in:

- Glucocorticosteroide: Sie sind wichtige Stresshormone, deren Aufgabe in der Mobilisierung von Energiereserven (z. B. Glucose) bei körperlicher oder psychischer Belastung besteht. Wichtigster Vertreter ist Cortisol.
- Mineralocorticosteroide: Sie regulieren den Salz- und Wasserhaushalt. Wichtigster Vertreter ist Aldosteron.
- Androgene (Androstendion und Dehydroepiandrosteron, DHEA): Sie sind Vorstufen männlicher Sexualhormone. Die NNR ist deren wichtigste Quelle bei der Frau.

Außer in der NNR werden Steroidhormone in den Gonaden (➔ Kap. 17.2) und in der Plazenta (➔ Kap. 17.5.1) erzeugt. Auch das Gehirn und die Schwann-Zellen können Steroidhormone bilden. Haut, Leber und Nieren kooperieren in der Synthese von Calcitriol, das ebenfalls den Steroidhormonen zuzurechnen ist (➔ Kap. 18.2.9).

Funktionelle Architektur der Nebennierenrinde

Aufbau Die NNR ist histologisch in 3 Zonen gegliedert, die sich morphologisch und hinsichtlich der Hormone, die sie synthetisieren, unterscheiden (➔ Abb. 18.31): In der außen gelegenen Zona glomerulosa werden Mineralocorticosteroide gebildet, in der mittleren Zona fasciculata Glucocorticosteroide, und in der inneren, an das Nebennierenmark (NNM) grenzenden Zona reticularis entstehen Androgene. Das gesamte Gewebe ist reichlich vaskularisiert.

Das biochemische Korrelat zu dieser anatomischen Gliederung ist die differenzielle Expression von Enzymen der Steroidbiosynthese in den Zellen der 3 Zonen. Durch das jeweils vorherrschende Enzymmuster wird die Steroidbiosynthese in die vorgegebene Richtung dirigiert. So fehlt beispielsweise den Zellen der Zona glomerulosa das Enzym 17-α-Hydroxylase, weswegen sie nicht zur Synthese von Cortisol und Androgenen befähigt sind.

MERKE

In der Zona glomerulosa werden Mineralocorticosteroide gebildet, in der Zona fasciculata Glucocorticosteroide und in der Zona reticularis Androgene.

189 Video: Nebennierenfunktion

Gefäßversorgung Ausgehend von den Aa. suprarenales bilden die Gefäße einen dichten Plexus in der Kapsel der Nebennieren. Von hier aus erstreckt sich ein radial angeordnetes, sinusoidales Netz von Kapillaren durch den Kortex zur Medulla. Das zentripetal fließende Blut versorgt die inneren Zonen mit den Hormonen, die in den äußeren Zonen gebildet wurden. Diese hemmen bestimmte Schlüsselenzyme für die Steroidbiosynthese, was dazu führt, dass außerhalb der Zona glomerulosa kein Aldosteron gebildet werden kann und in der Zona reticularis 17-α-Hydroxyprogesteron nicht zu Cortisol, sondern zu Androstendion umgewandelt wird (➤ Abb. 18.31). Außerdem versorgen diese Gefäße das NNM mit hormonreichem Blut. Die hohen lokalen Konzentrationen an Cortisol stimulieren im NNM das Enzym Phenylethanolamin-N-methyltransferase, welches die Umwandlung von Noradrenalin zu Adrenalin katalysiert. Fehlt diese parakrine Stimulation (z. B. bei NNR-Atrophie), sind die Spiegel an zirkulierendem Adrenalin stark erniedrigt. Da dieses Blut jedoch O_2- und nährstoffarm ist, durchdringen medulläre Gefäße die NNR, ohne sich aufzuteilen, und bilden erst im NNM ein Kapillarnetz zur O_2- und Nährstoffversorgung des Marks. Sowohl kortikale als auch medulläre Venen drainieren in eine gemeinsame Zentralvene.

Struktur und Synthese

Alle Steroidhormone werden aus Cholesterin gebildet, das aus zirkulierendem LDL von den adrenalen Zellen aufgenommen oder von ihnen selbst synthetisiert wird. Die enzymatischen Syntheseschritte finden im glatten ER und in Mitochondrien statt, zwischen denen die Steroide hin- und herpendeln müssen.

Cholesterintransport Der geschwindigkeitsbestimmende Schritt für die Steroidbiosynthese ist der Transport von Cholesterin aus dem Zytoplasma in die Mitochondrienmatrix. Zur Aufnahme von Cholesterin in die Mitochondrien wird das Steroidogenic-Acute-Regulatory-Protein (StAR) benötigt, das zusammen mit einem weiteren Protein (Peripheral-Type-Benzodiazepine-Receptor, PBR) Cholesterin aus dem Zytosol in die Mitochondrienmatrix schleust. Über die Synthese von StAR steuern ACTH und Angiotensin II die Steroidbildung in der NNR. Mutationen von StAR führen zu angeborenen schweren Störungen der Steroidbiosynthese.

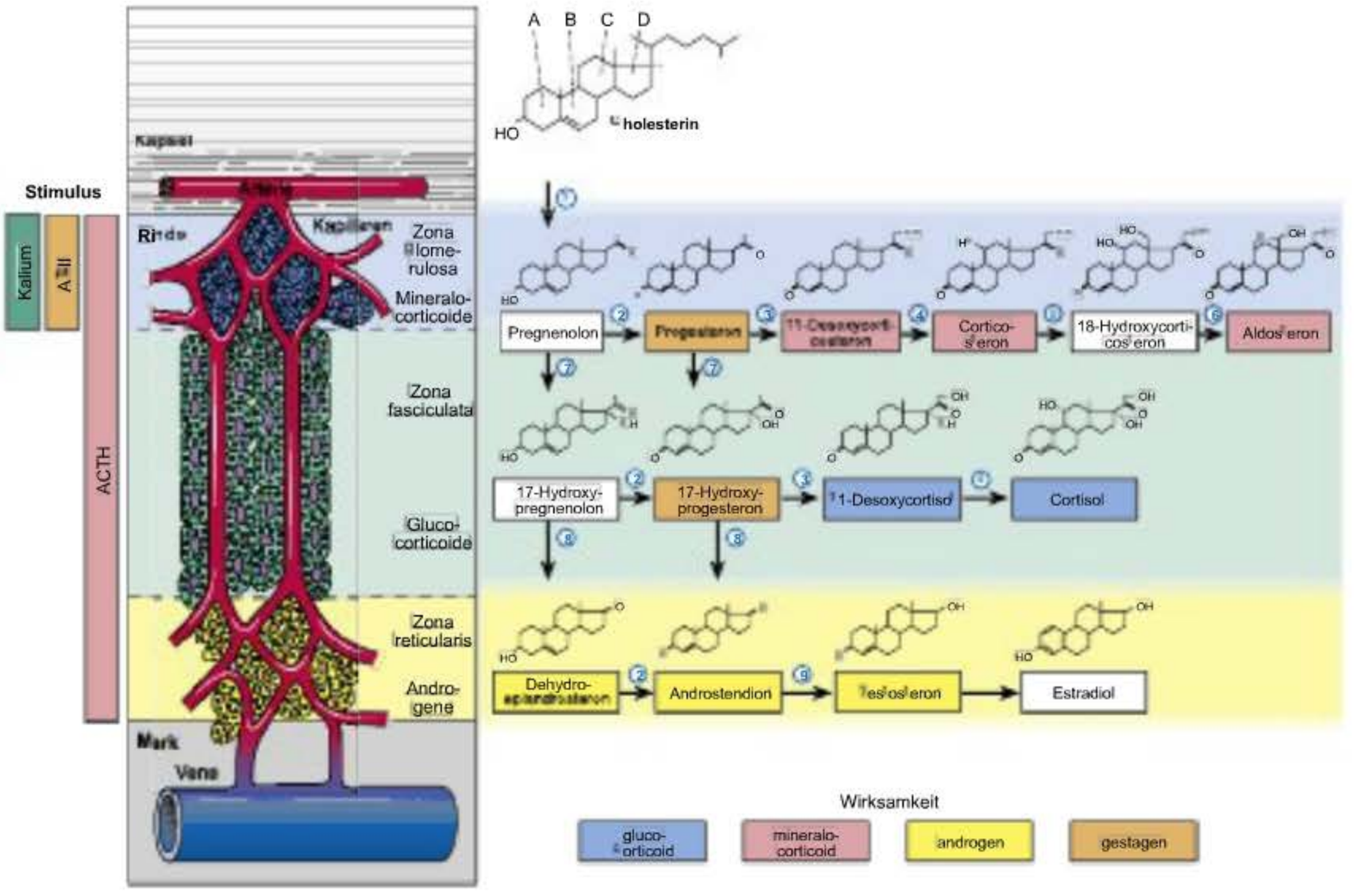


Abb. 18.31 Steroidbiosynthese. In der Zona glomerulosa werden Mineralocorticosteroide gebildet, in der Zona fasciculata Glucocorticosteroide, und in der Zona reticularis entstehen Androgene. ACTH vermag alle Zonen der NNR zu stimulieren, Angiotensin II (AT-II) und Kalium (Hyperkaliämie) stimulieren ausschließlich die Zona glomerulosa. Dehydroepiandrosteron und Androstendion haben nur schwache androgene Wirksamkeit. Sie werden in der Peripherie zu Sexualhormonen umgewandelt. Die NNR synthetisiert selbst normalerweise nur sehr geringe Konzentrationen an Testosteron und Östradiol. Enzyme (neuere Enzymbezeichnungen in Klammern): 1 = 20,22-Desmolase (Side-Chain-Cleavage-Enzym; P-450$_{SCC}$; CYP11A1); 2 = 3-β-Hydroxysteroid-Dehydrogenase (3-β-HSD); 3 = 21-β-Hydroxylase (P-450$_{C21}$; CYP21B); 4 = 11-β-Hydroxylase (P-450$_{C11}$; CYPB11B1); 5 = 18-Hydroxylase (Aldosteronsynthase; P-450$_{aldo}$; CYP11B2); 6 = 18-Oxidase (Aldosteronsynthase; P-450$_{aldo}$; CYPB11B2); 7 = 17-α-Hydroxylase (P-450$_{C17}$; CYP17); 8 = 17,20-Lyase (P-450$_{C17}$; CYP17); 9 = 17β-Reduktase (17-β-HSD3). HSD = Hydroxysteroid-Dehydrogenase. CYP = Enzym aus der Cytochrom-P-450-Gruppe.

Pregnenolon Cholesterin wird durch das Side-Chain-Cleavage-Enzym (20,22-Desmolase, P-450$_{SCC}$) in Pregnenolon umgewandelt, das selbst keine Hormonaktivität hat, jedoch der unmittelbare Vorläufer für alle Steroidhormone der NNR ist (➤ Abb. 18.31).

Glucocorticosteroide

Regulation der Cortisolsynthese und -sekretion

Synthese und Sekretion von Cortisol stehen unter hypothalamisch-hypophysärer Kontrolle und werden durch ACTH gesteuert (➤ Abb. 18.32). Das im Hypothalamus gebildete CRH stimuliert in den kortikotrophen Proopiomelanocortin(POMC)-Zellen des HVL die Synthese und Ausschüttung von ACTH. CRH wird von ADH in seiner Wirkung an den POMC-Zellen unterstützt.

CRH-Ausschüttung CRH ist ein Peptidhormon, wird im Nucleus paraventricularis gebildet und etwa 4-mal/h pulsatil ausgeschüttet, wobei die Frequenz tageszeitlichen Schwankungen unterliegt. CRH zwingt seinen Rhythmus der Sekretion von ACTH auf, was wiederum zur Folge hat, dass auch die Ausschüttung von Cortisol einem zirkadianen Rhythmus unterliegt. Dabei finden sich die höchsten Plasmakonzentrationen am Morgen, die niedrigsten abends.

Klinik **Cortisol-Tagesperiodik**
Es ist wichtig, dieses Tagesprofil bei der Bestimmung von Cortisolspiegeln und bei einer Cortisol-Substitutionstherapie zu beachten. Der Verlust der Cortisol-Tagesperiodik ist ein frühes Zeichen beim Morbus Cushing (s. u.).
Folgende Faktoren beeinflussen die Freisetzung von CRH (➤ Abb. 18.32):

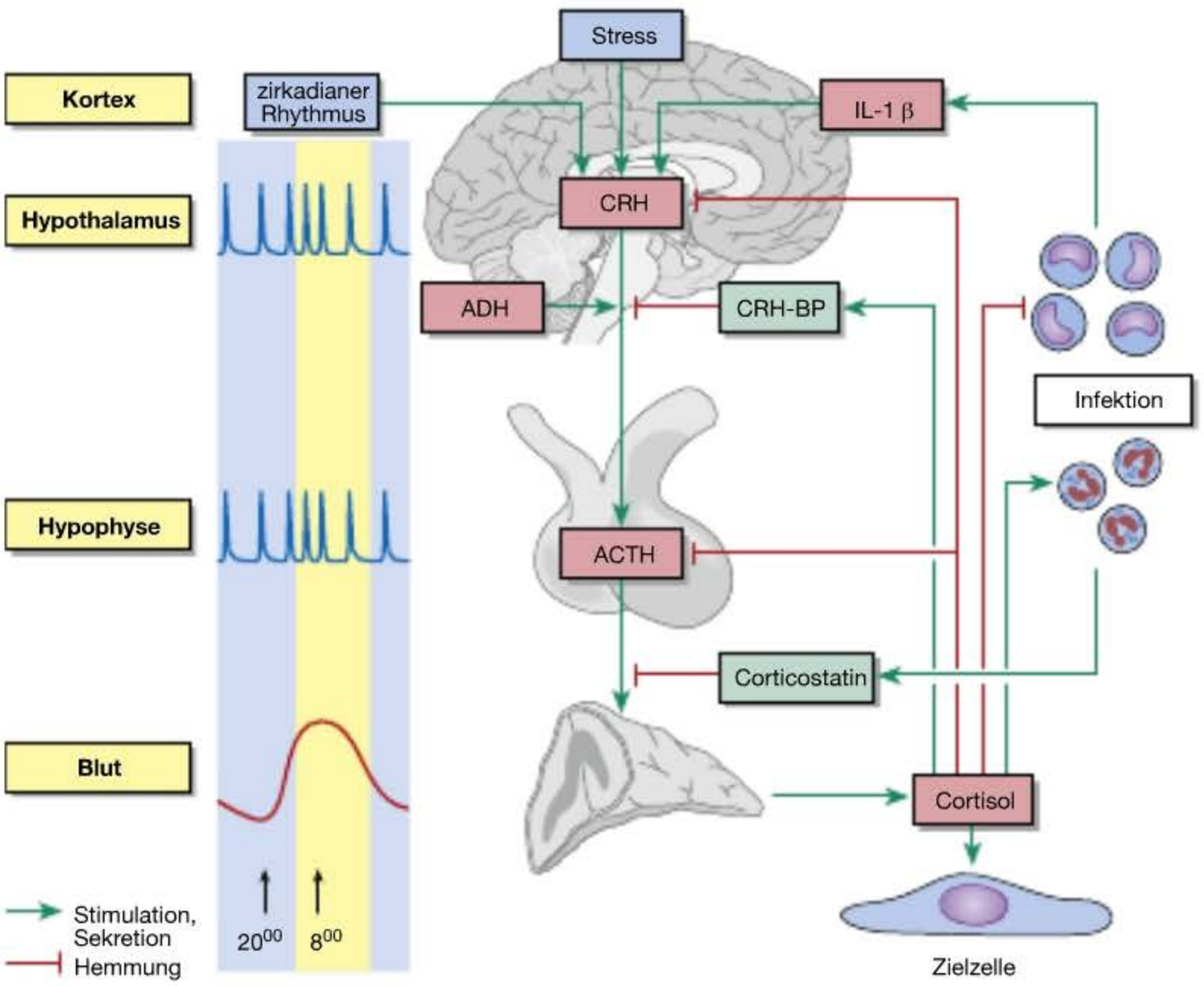


Abb. 18.32 Regulation der Cortisolsekretion. Cortisol hemmt die hypothalamische CRH-Expression und unterdrückt in der Hypophyse die Expression von POMC und CRH-1-Rezeptoren. Gleichzeitig fördert es die Bildung von CRH-Binding-Protein (CRH-BP), welches CRH bindet und dessen Wirkung an den POMC-Zellen verhindert. Cortisol steuert die Expression der genannten Proteine durch mittelfristige genomische Wirkungen, gleichzeitig unterdrückt es die ACTH-Ausschüttung kurzfristig durch eine nichtgenomische Wirkung über das Protein Annexin 1 (früher Lipocortin-I). Eine separate Rückkoppelung ergibt sich unter Einbeziehung des Immunsystems: Von Monozyten gebildetes Interleukin-1β fördert über vermehrte CRH-Bildung die Cortisolfreisetzung. Cortisol seinerseits unterdrückt die Interleukin-1β-Bildung. Cortisol stimuliert auch die Bildung von neutrophilen Granulozyten. Diese setzen Corticostatin frei, ein Peptid, das als ACTH-Rezeptor-Antagonist wirkt.

- Sie ist insbesondere vermehrt als Antwort auf physische oder psychische Belastungen (Stress), die eine Mobilisierung von Energiereserven erfordern: Angst, Wut, Depression, Schmerz, Hypoxie, Hyperkapnie, Blutdruckabfall, Schock, Infektionen, Hitze, Kälte und Fieber und vor allem Hypoglykämie. Auch Alkohol führt zur CRH-Freisetzung.
- Sie wird durch Glucocorticosteroide unterdrückt.

POMC-Peptide CRH bindet an den CRH-1-Rezeptor der POMC-Zellen und bewirkt über eine gesteigerte cAMP-Bildung die ACTH-Synthese und -Freisetzung, wobei zunächst ein großes Glykoprotein, nämlich Prä-Proopiomelanocortin (Prä-POMC), als Vorläufer für mehrere biologisch aktive Peptide exprimiert wird (➤ Abb. 18.33). Durch proteolytische Spaltung entstehen

- ACTH,
- das lipolytisch wirksame β-Lipotropin (β-LPH), das weiter in γ-LPH und β-Endorphin gespalten wird.

Im Mittellappen der Hypophyse, der nur in der Fetalzeit entwickelt und beim Erwachsenen rudimentär ist, sowie in POMC-Zellen des Gehirns folgen weitere proteolytische Schritte. Es entstehen:

- die melanozytenstimulierenden Hormone γ-MSH, β-MSH und α-MSH (α-MSH wird hauptsächlich in den Keratinozyten der Haut nach Stimulation mit UV-Licht gebildet),
- Corticotropin-Like-Intermediate-Lobe-Peptid (CLIP), das die Insulinsekretion stimuliert,
- Met-Enkephalin.

Rezeptoren für ACTH ACTH bindet an Melanocortinrezeptoren (MC-R). Zu diesen zählen außer den Rezeptoren für ACTH (MC2-R) noch jene für α-, β- und γ-MSH. Die biologische Wirksamkeit von ACTH wird von den 23 N-terminalen Aminosäuren des Hormons vermittelt.

Klinik ACTH-Rezeptor

ACTH-Analoga Synthetische Analoga des Hormons sind auf die 23 N-terminalen Aminosäuren von ACTH beschränkt und dennoch biologisch voll wirksam.

Rezeptormutation Mutationen im Rezeptor können zu fehlender Wirkung von ACTH an den Zielzellen und zu einer Insuffizienz der NNR führen.

MC-1-Rezeptor-Bindung Da die ersten 13 Aminosäuren von ACTH identisch mit α-MSH sind, kann ACTH bei hohen Spiegeln auch an die Rezeptoren für α-MSH (MC1-R) binden und zu verstärkter Hautpigmentierung führen. Dies erklärt die charakteristische braune Haut- und Schleimhautfärbung bei Erkrankungen mit hoher ACTH-Produktion (Morbus Addison, ACTH-produzierende Tumoren).

ACTH-Wirkungen Über eine Erhöhung von cAMP stimuliert ACTH die Synthese und Freisetzung der Corticosteroide, insbesondere der Glucocorticosteroide, und fördert die Teilung von Zellen, die Steroidhormone produzieren.

Zu den unmittelbaren Effekten von ACTH gehört die vermehrte Bereitstellung von Cholesterin für die Steroidbiosynthese. Es fördert die Cholesterinesterase und steigert die Einschleusung von Cholesterin in die Mitochondrienmatrix durch Steroidogenic-Acute-Regulatory-Protein (StAR) und Peripheral-Type-Benzodiazepine-Rezeptor (PBR, s. o.) sowie die Bindung von Cholesterin an die 20,22-Desmolase (P-450_{SCC}). Längerfristig werden Schlüsselenzyme für die Steroidbiosynthese induziert und die Vaskularisierung und Vermehrung des NNR-Gewebes

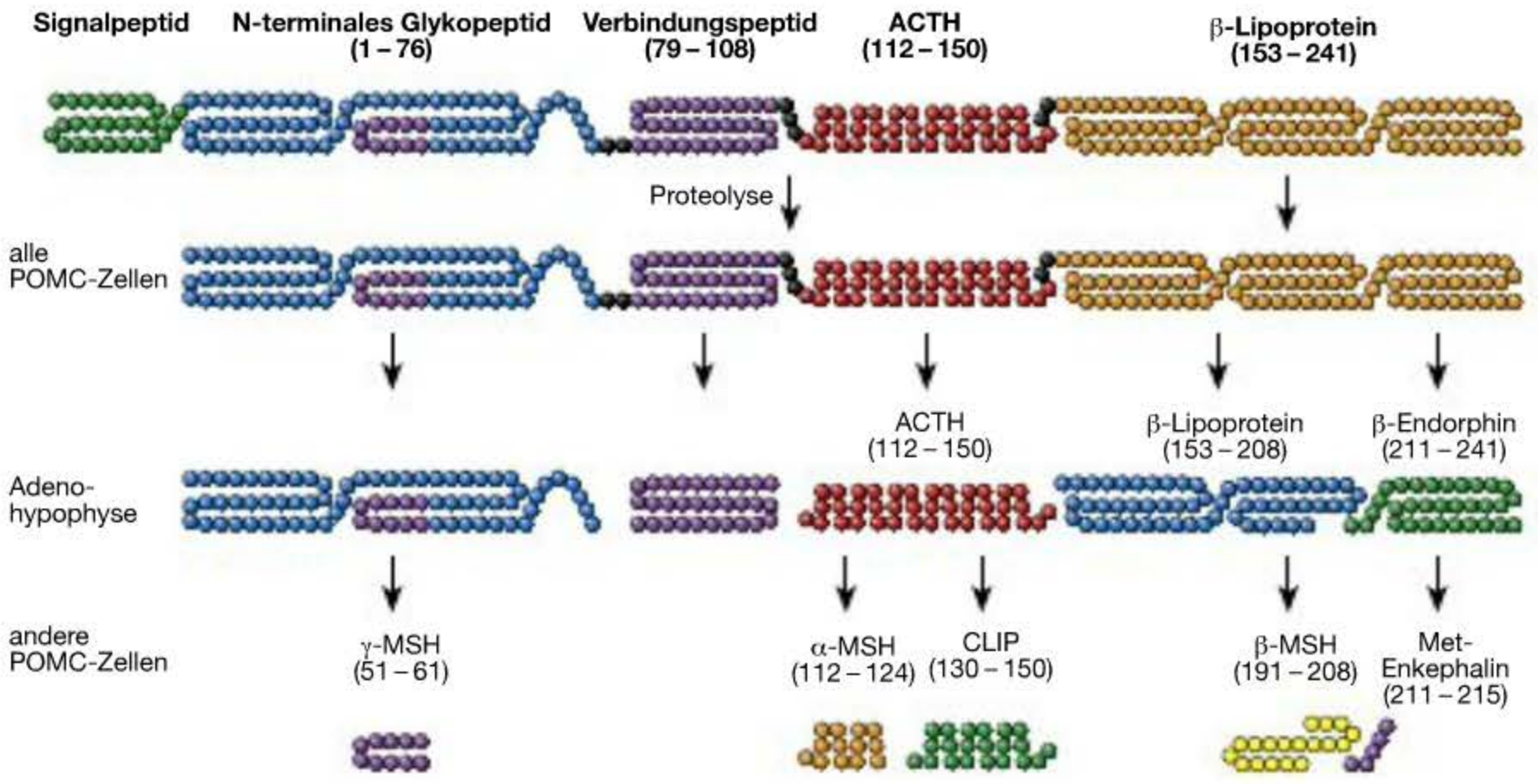


Abb. 18.33 Synthese der Proopiomelanocortin(POMC)-Peptide aus dem Vorläuferprotein Prä-Proopiomelanocortin in den kortikotrophen POMC-Zellen verschiedener Gewebe. Die Zahlen in Klammern geben die Nummerierung der Aminosäuren an.

gefördert. Hohe ACTH-Spiegel können so zu einer Vermehrung (Hyperplasie) des NNR-Gewebes führen. Umgekehrt führt ein Mangel an ACTH zu einer Rückbildung (Atrophie) der NNR.

Rückkoppelung durch Cortisol Cortisol hemmt die Bildung und Wirkung von CRH und unterdrückt die hypophysäre Synthese und Freisetzung von ACTH (➤ Abb. 18.32):

- Mittel- und langfristige genomische Wirkungen entfaltet Cortisol, indem es die hypothalamische CRH-Expression und die POMC- und CRH-1-Rezeptor-Expression in der Hypophyse hemmt und die Bildung von CRH-Binding-Protein (CRH-BP) fördert.
- Eine schnelle nichtgenomische Wirkung hat Cortisol durch das Protein Annexin 1.
- Cortisol hemmt außerdem das von Monozyten gebildete Interleukin-1β.

MERKE

Die endokrine Achse CRH-ACTH-Cortisol unterliegt einer negativen Rückkoppelung. Niedrige Cortisolspiegel steigern und hohe Cortisolspiegel hemmen die ACTH-Sekretion.

Klinik **Tests der endokrinen Achse CRH-ACTH-Cortisol**

CRH-Test Wird CRH gegeben, führt eine intakte Rückkoppelung zum Anstieg von ACTH und Cortisol. Bei bestimmten Formen des Hyperkortisolismus fällt der Anstieg exzessiv aus oder er bleibt aus.

ACTH-Stimulationstest Nach Gabe von ACTH (oder einem synthetischen Analogon) steigt die Plasmacortisolkonzentration, wenn die NNR normal reagiert. Fehlt dieser Anstieg oder ist er vermindert, weist dies auf eine NNR-Insuffizienz hin.

Metopirontest Durch Metopiron wird die 11-β-Hydroxylase und somit die Cortisolsynthese gehemmt (4 in ➤ Abb. 18.31). Bei intakter endokriner Achse fördert dies die ACTH-Sekretion. ACTH stimuliert die NNR und führt zur Akkumulierung von 11-Desoxycortisol. Ein ungenügender Anstieg der 11-Desoxycortisol-Konzentration nach Metopirongabe weist somit auf einen Defekt der hypophysären ACTH-Sekretion oder der Steroidbiosynthese hin.

Dexamethason-Suppressionstest Dexamethason ist ein stark wirksames synthetisches Glucocorticoid, das die ACTH-Ausschüttung stark unterdrückt. Bei intakter endokriner Achse fällt der Plasmacortisolspiegel also nach Dexamethasongabe. Dies ist nicht oder nur unzureichend der Fall, wenn ACTH nicht von der Hypophyse, sondern von einem Tumor gebildet wird.

Insulinhypoglykämietest Durch Verabreichung von Insulin wird eine Hypoglykämie hervorgerufen. Dies ist ein beträchtlicher Stress für den Organismus und wird mit der Ausschüttung von ACTH und Cortisol beantwortet.

Transport und Ausscheidung von Cortisol

Transcortin Im Blut wird Cortisol zu etwa 80% an ein eigenes Transportprotein, das Corticosteroid-Bindungsglobulin (CBG; Transcortin) und zu 10% an Albumin gebunden. Die maximale Cortisolbindungskapazität wird mit den normalen Spitzen der zirkadianen Konzentrationsschwankungen erreicht. Höhere Konzentrationen sättigen das Corticosteroid-Bindungsglobulin und führen zu einem starken Anstieg des biologisch wirksamen freien Cortisols.

Inaktivierung Die Inaktivierung von Cortisol erfolgt durch Glukuronidierung und Ausscheidung mit dem Urin.

Klinik **Entzündungshemmung durch Cortisol**

Corticosteroid-Bindungsglobulin kann durch das Enzym Elastase aus neutrophilen Granulozyten gespalten werden. Dadurch wird im granulozytenreichen entzündeten Gewebe Cortisol sehr effektiv aus seiner Bindung freigesetzt. Es kann so eine zu heftige Entwicklung einer Entzündungsreaktion bremsen.

Cortisolwirkungen

Die Stimuli, die zur Cortisolsynthese und -ausschüttung führen, wurden bereits besprochen. Cortisol wirkt zum Teil direkt an den Zielorganen, zum Teil übt es indirekte, permissive Wirkungen aus, indem es z. B. anderen Hormonen zu besserer Wirkung verhilft. In der Summe zielen die Wirkungen des Hormons darauf ab, Stoffwechsel und Organfunktionen an Stresssituationen zu adaptieren. Seine direkten Wirkungen entfaltet Cortisol über nichtgenomische (rascher Wirkungseintritt) und genomische Mechanismen (verzögerter Wirkungseintritt). Nichtgenomische Wirkungen treten unter Vermittlung eines intrazellulären Glucocorticosteroidrezeptors und Kinaseaktivierung ein. Durch diese wird wiederum ein Protein, Annexin 1 (früher: Lipocortin-I), freigesetzt, das dann quasi als Second Messenger auf die Zielzellen wirkt. Die negative Rückkoppelung der ACTH- und CRH-Produktion und Freisetzung, die Inaktivierung von Makrophagen und Neutrophilen, die Hemmung des Arachidonsäurestoffwechsels (Hemmung der Prostaglandin- und Leukotriensynthese) und die Modulation anderer endokriner Funktionen werden durch Annexin 1 vermittelt. Die genomischen Wirkungen werden ebenfalls über intrazelluläre Rezeptoren vermittelt, die vor allem Einfluss auf die Genexpression nehmen.

Stoffwechsel Zu den wichtigsten Aufgaben zählt die Bereitstellung von Energiesubstraten. Cortisol stimuliert die hepatische Gluconeogenese hauptsächlich durch Aktivierung der Phosphoenolpyruvat-Carboxykinase, des Schlüsselenzyms der Gluconeogenese. Es hemmt die Aufnahme von Glucose in die Fett- und Muskelzellen. Dadurch steigt der Blutzuckerspiegel. Außerdem hemmt Cortisol die Lipogenese, sensibilisiert das Fettgewebe für die lipolytische Aktivität von Catecholaminen, Glucagon und GH und bewirkt dadurch einen Anstieg der Plasmakonzentrationen an freien Fettsäuren und Glycerol. Die freien Fettsäuren werden der β-Oxidation zugeführt. Das vermehrt gebildete ATP wird bei der Gluconeogenese benötigt und hemmt zugleich die Glykolyse. Gemeinsam mit der durch die freien Fettsäuren vermittelten Insulinresistenz (➤ Kap. 18.2.8) kommt es dadurch bei lang anhaltender Erhöhung der Glucocorticosteroidspiegel (Cushing-Syndrom) zur Hyper-

glykämie. Die Substrate für die Gluconeogenese (hauptsächlich Alanin) werden aus dem Abbau von Proteinen gewonnen oder neu synthetisiert (Glutamin). Die Proteolyse betrifft insbesondere die kontraktilen Proteine der Skelettmuskulatur. Cortisol wirkt also katabol, und wenn die Cortisolspiegel längere Zeit erhöht sind, entsteht eine Atrophie der Skelettmuskulatur.

MERKE

Glucocorticosteroide heben den Blutzuckerspiegel. Länger dauernde Erhöhung der Glucocorticosteroidspiegel führen zur Hyperglykämie und diabetischen Stoffwechsellage.

Wird Cortisol als Antwort auf Hypoglykämie (Hunger, Fasten) ausgeschüttet, geht dies mit erniedrigten Insulinspiegeln einher und führt zum Abbau der Fettspeicher (antihypoglykämische Wirkung). Andere Stimuli (Stress, Alkohol) oder exogene Zufuhr von Glucocorticoiden (Medikamente) hingegen führen zur Hyperglykämie und sind von erhöhten Insulinspiegeln begleitet. Glucose wird durch die Insulinwirkung nun vermehrt in die Adipozyten aufgenommen und zur Triglyceridsynthese verwendet: Fettspeicher werden aufgebaut.

Blut und Immunsystem Cortisol fördert die Bildung von Thrombozyten und begünstigt die Blutgerinnung. Es stimuliert die Erythropoese, führt zu einer Vermehrung der neutrophilen Granulozyten (vermehrte Freisetzung aus dem Knochenmark und Verlängerung ihrer Lebensdauer) und hemmt die Bildung von eosinophilen und basophilen Granulozyten, Monozyten und Lymphozyten. Die Bildung von Antikörpern wird unterdrückt. Durch die Stimulation der Apoptose von T-Lymphozyten entwickelt sich eine Lymphopenie. Cortisol unterdrückt somit sowohl die zelluläre als auch die humorale Immunantwort. Auch die Freisetzung lysosomaler Enzyme und die Bildung einer Reihe von entzündungsfördernden Zytokinen werden blockiert. Besonders wichtig ist die Hemmung der Prostaglandinsynthese. Cortisol bewirkt dies zum Teil direkt (Hemmung der Cyclooxygenase-2-Expression), teils indirekt, indem es die Bildung von Annexin 1 anregt. Annexin 1 hemmt das Enzym Phospholipase A_2, wodurch die Bildung von Abkömmlingen der Arachidonsäure (Prostaglandine, Leukotriene, Lipoxine) unterdrückt wird. Außerdem hemmt Annexin 1 die Wanderung von Entzündungszellen ins Gewebe. All diese Eigenschaften verleihen dem Hormon starke immunsuppressive und entzündungshemmende (antiphlogistische) Wirkung.

MERKE

Cortisol unterdrückt sowohl die zelluläre als auch die humorale Immunantwort. Es hat daher stark immunsuppressive und über die Hemmung der Prostaglandinsynthese auch stark entzündungshemmende Wirkung.

Klinik Glucocorticoide als Medikamente

Synthetische Glucocorticoide sind wichtige Medikamente, um Entzündungen zu bekämpfen, die Abstoßung transplantierter Gewebe zu verhindern und überschießende Immunreaktionen zu unterdrücken (z. B. Allergien oder Autoimmunerkrankungen, bei denen sich das Immunsystem gegen körpereigene Ziele richtet).

Bindegewebe und Knochen Cortisol fördert Teilung und Funktion von Osteoklasten, hemmt hingegen die Proliferation von Fibroblasten, Chondroblasten und Osteoblasten sowie die Kollagensynthese dieser Zellen. Bei zu hohen Cortisolspiegeln führt dies zu einer Verdünnung der Haut, zu schlechter Wundheilung und zu Bindegewebsschwäche. Deutlich sichtbar ist dies an der Entwicklung von Striae distensae, streifenförmigen Narben an Bauch und Oberschenkeln. Die Neubildung und der Umbau von Knochen werden unterdrückt, der Knochenabbau hingegen gefördert. Da Cortisol auch die enterale Absorption und renale Reabsorption von Calcium hemmt, führt dies zu gesteigerter Knochenbrüchigkeit (Osteoporose).

Magen Cortisol fördert die Sekretion von Salzsäure und hemmt die Bildung schützenden Schleims sowie vasodilatierender Prostaglandine. Es reduziert somit den Schutz gegen die aggressive Salzsäure. Hohe Cortisolspiegel können daher Magengeschwüre (Ulcera ventriculi) verursachen.

Herz, Blutgefäße und Kreislauf Herz und Gefäße werden von Cortisol für die Wirkungen der Catecholamine sensibilisiert. Da es auch die Ausschüttung der Catecholamine fördert, steigert es indirekt die Herzkraft und erhöht den Blutdruck.

Niere Cortisol steigert den renalen Blutfluss und die glomeruläre Filtrationsrate. Es fördert die Ausscheidung von Phosphat und Calcium. Durch die schwache mineralocorticosteroide Wirkung des Hormons bewirkt es die Ausscheidung von K^+ und die Retention von Na^+ und Wasser (blutdrucksteigernde Wirkung).

Klinik Wirkung von Lakritze

Cortisol bindet mit gleicher Affinität an den Mineralocorticosteroidrezeptor wie Aldosteron. Weil die Konzentration an zirkulierendem Cortisol etwa 100-mal höher ist als die des Aldosterons, müsste es also eigentlich eine starke mineralocorticosteroide Wirkung haben. Dies wird aber normalerweise dadurch verhindert, dass Cortisol in der Niere rasch durch die 11-β-Hydroxysteroid-Dehydrogenase in das inaktive Cortison umgewandelt wird. Wird dieses Enzym seinerseits durch den übermäßigen Genuss von Lakritze gehemmt, bindet Cortisol an den Mineralocorticosteroidrezeptor und kann langfristig über die mineralocorticosteroide Wirkung zu Bluthochdruck führen.

Auge Cortisol erhöht den intraokulären Druck und kann bei hohen Spiegeln zu Glaukom und Katarakt führen.

ZNS Cortisol beeinflusst die Erregbarkeit von Neuronen. Es ist wichtig für die Merkfähigkeit und ein entscheidender Faktor für die Stimmungslage. Sowohl erniedrigte als auch erhöhte Spiegel führen zu Depression. Umgekehrt ist bei Depression die Cortisolausschüttung gesteigert. Außerdem steigert es den Appetit. Erhöhte Spiegel können zur Atrophie des Hippocampus führen und unterdrücken den REM-Schlaf.

Wirkung auf andere Hormonsysteme Glucocorticosteroide unterdrücken die TRH-induzierte TSH-Freisetzung, hemmen die Konversion von T_4 zu T_3 und vermindern thyroxinbindendes Globulin. Sie unterdrücken die Sekretion der Gonadotropine und können zu einem Mangel an Sexualhormonen führen. Die Ausschüttung von Parathyrin wird stimuliert und dessen Wirkung am Knochen verstärkt. Auch die Calcitriolwirkung wird verstärkt. Indem Cortisol die Ausschüttung von atrialem natriuretischem Peptid (ANP) steigert und jene von ADH hemmt, beeinflusst es die Nierenfunktion.

Fetale Entwicklung Schließlich ist das Hormon wichtig für die fetale Entwicklung von ZNS, Auge, Magen-Darm-Trakt, Haut und Lungen. In der Lunge ist es insbesondere auch für die Bildung des Surfactants verantwortlich.

Hyperkortisolismus, Cushing-Syndrom

Chronisch erhöhte Cortisolspiegel führen zum klinischen Bild des Cushing-Syndroms. Dabei ist zu unterscheiden, ob der Hyperkortisolismus das Ergebnis einer übermäßigen Stimulation durch ACTH ist (ACTH-abhängiges Cushing-Syndrom) oder aus einer vermehrten, von der ACTH-Stimulation losgelösten endogenen Cortisolproduktion (ACTH-unabhängiges Cushing-Syndrom) resultiert.

Ursache kann eine vermehrte ACTH-Produktion durch ein Adenom der POMC-Zellen der Hypophyse (= Morbus Cushing, zentrales Cushing-Syndrom) oder durch einen außerhalb der Hypophyse gelegenen Tumor (paraneoplastische, ektope ACTH-Sekretion, häufig durch ein kleinzelliges Bronchialkarzinom) sein, eine gesteigerte hypothalamische CRH-Sekretion, sehr selten auch ein CRH-produzierender Tumor oder die exogene Zufuhr von ACTH.

Häufigste Ursache ist jedoch eine medikamentöse Zufuhr von Glucocorticoiden. Schließlich kann ein cortisolproduzierender Tumor der NNR vorliegen (adrenales Cushing-Syndrom).

Klinik Cushing-Syndrom

Die Symptome des Cushing-Syndroms erklären sich durch die verschiedenen Cortisolwirkungen und ergeben insgesamt ein typisches Erscheinungsbild:

- Die Stoffwechselwirkungen bedingen Hyperglykämie und Diabetes mellitus (Steroiddiabetes), zentrale Fettdeposition mit Stammfettsucht, „Stiernacken" und „Vollmondgesicht" sowie Atrophie und Schwäche der Extremitätenmuskulatur.
- Ausdruck der Cortisolwirkungen auf die Haut und das Bindegewebe sind livid-rote Striae distensae an Bauch, Oberschenkeln und Achseln. Typisch sind ferner Hautblutungen (Gefäßschwäche) und eine rote Farbe des Gesichts aufgrund von Blutfülle (Plethora). Die Wundheilung ist verzögert.
- Die Herz-Kreislauf-Wirkungen führen zu Bluthochdruck und Herzinsuffizienz.
- Die Wirkungen auf den Knochen und Calciumhaushalt führen zu Knochenschwäche (Osteoporose). Bei Kindern verlangsamt sich das Knochenwachstum.
- Im Magen können sich Geschwüre entwickeln (Ulcera ventriculi).
- Die immunsupprimierende Wirkung gibt Anlass zu häufigen Infektionen. Das Blutbild ist verändert (Granulozytose, Thrombozytose, Vermehrung von Erythrozyten, Lymphopenie, Eosinopenie).
- Ist die ACTH-Produktion gesteigert, werden auch vermehrt Androgene gebildet. Sie führen zu Akne, bei der Frau zu Bartwuchs (Hirsutismus), Menstruationsstörungen (Amenorrhö) und Infertilität.
- Da sich bei hoher Konzentration von Cortisol auch dessen mineralocorticosteroide Wirkung entfaltet (s. u.), können sich Beinödeme, Hypokaliämie und Alkalose entwickeln.
- Häufig bestehen psychische Veränderungen, Depression, Müdigkeit, Leistungsabfall und Schlafstörungen.

Hypokortisolismus

NNR-Unterfunktion Grund für einen Mangel an Cortisol und adrenalen Steroiden kann eine Zerstörung der NNR (primäre NNR-Insuffizienz) sein. Als Ursachen hierfür kommen eine Autoimmunerkrankung (Morbus Addison), Infektionskrankheiten, Blutungen, Thrombosen, Tumoren oder die operative Entfernung der NNR infrage. Auch das abrupte Beenden einer Therapie mit Glucocorticoiden kann zur NNR-Unterfunktion führen, wenn die Glucocorticoide zuvor so lange gegeben wurden, dass die NNR ihre Funktion deutlich reduziert oder sich sogar zurückgebildet haben.

Enzymdefekte Enzymdefekte in der Steroidbiosynthese können zur Unterbrechung des Synthesepfades für ein oder mehrere Hormone führen. Produkte, die distal der Blockade liegen, werden vermindert gebildet, proximal gelegene Vorstufen hingegen akkumulieren und können verstärkt ihre eigene Hormonwirkung entfalten oder zur vermehrten Bildung von Androgenen führen. Ist bei derartigen Enzymdefekten die Produktion von Cortisol vermindert, führt dies zur vermehrten Freisetzung von ACTH und folglich zur Hyperplasie der NNR. Dadurch kann zwar gelegentlich die verminderte Cortisolbildung kompensiert werden, gleichzeitig wird jedoch die vermehrte Bildung der Vorläuferhormone und der Androgene weiter angekurbelt. Angeborene Enzymdefekte, die mit verminderter Cortisol- und erhöhter ACTH-Sekretion einhergehen, werden als kongenitale adrenale Hyperplasie (CAH) oder adrenogenitales Syndrom (AGS) bezeichnet. Am häufigsten findet sich ein Defekt der 21-β-Hydroxylase (CYP21B), seltener der 11-β-Hydroxylase (CYPB11B1; ➤ Abb. 18.31).

Hypophysenerkrankung Schließlich kann es bei Erkrankungen der Hypophyse (sekundäre NNR-Insuffizienz; s. Patientenfall) oder des Hypothalamus (tertiäre NNR-Insuffizienz) zu verminderter adrenaler Hormonbildung kommen.

Klinik Hypokortisolismus

Primäre NNR-Insuffizienz Das klinische Bild lässt sich bei der primären NNR-Insuffizienz durch die ausbleibende Wir-

Wirkung auf andere Hormonsysteme Glucocorticosteroide unterdrücken die TRH-induzierte TSH-Freisetzung, hemmen die Konversion von T_4 zu T_3 und vermindern thyroxinbindendes Globulin. Sie unterdrücken die Sekretion der Gonadotropine und können zu einem Mangel an Sexualhormonen führen. Die Ausschüttung von Parathyrin wird stimuliert und dessen Wirkung am Knochen verstärkt. Auch die Calcitriolwirkung wird verstärkt. Indem Cortisol die Ausschüttung von atrialem natriuretischem Peptid (ANP) steigert und jene von ADH hemmt, beeinflusst es die Nierenfunktion.

Fetale Entwicklung Schließlich ist das Hormon wichtig für die fetale Entwicklung von ZNS, Auge, Magen-Darm-Trakt, Haut und Lungen. In der Lunge ist es insbesondere auch für die Bildung des Surfactants verantwortlich.

Hyperkortisolismus, Cushing-Syndrom

Chronisch erhöhte Cortisolspiegel führen zum klinischen Bild des Cushing-Syndroms. Dabei ist zu unterscheiden, ob der Hyperkortisolismus das Ergebnis einer übermäßigen Stimulation durch ACTH ist (ACTH-abhängiges Cushing-Syndrom) oder aus einer vermehrten, von der ACTH-Stimulation losgelösten endogenen Cortisolproduktion (ACTH-unabhängiges Cushing-Syndrom) resultiert.

Ursache kann eine vermehrte ACTH-Produktion durch ein Adenom der POMC-Zellen der Hypophyse (= Morbus Cushing, zentrales Cushing-Syndrom) oder durch einen außerhalb der Hypophyse gelegenen Tumor (paraneoplastische, ektope ACTH-Sekretion, häufig durch ein kleinzelliges Bronchialkarzinom) sein, eine gesteigerte hypothalamische CRH-Sekretion, sehr selten auch ein CRH-produzierender Tumor oder die exogene Zufuhr von ACTH.

Häufigste Ursache ist jedoch eine medikamentöse Zufuhr von Glucocorticoiden. Schließlich kann ein cortisolproduzierender Tumor der NNR vorliegen (adrenales Cushing-Syndrom).

Klinik Cushing-Syndrom

Die Symptome des Cushing-Syndroms erklären sich durch die verschiedenen Cortisolwirkungen und ergeben insgesamt ein typisches Erscheinungsbild:

- Die Stoffwechselwirkungen bedingen Hyperglykämie und Diabetes mellitus (Steroiddiabetes), zentrale Fettdeposition mit Stammfettsucht, „Stiernacken" und „Vollmondgesicht" sowie Atrophie und Schwäche der Extremitätenmuskulatur.
- Ausdruck der Cortisolwirkungen auf die Haut und das Bindegewebe sind livid-rote Striae distensae an Bauch, Oberschenkeln und Achseln. Typisch sind ferner Hautblutungen (Gefäßschwäche) und eine rote Farbe des Gesichts aufgrund von Blutfülle (Plethora). Die Wundheilung ist verzögert.
- Die Herz-Kreislauf-Wirkungen führen zu Bluthochdruck und Herzinsuffizienz.
- Die Wirkungen auf den Knochen und Calciumhaushalt führen zu Knochenschwäche (Osteoporose). Bei Kindern verlangsamt sich das Knochenwachstum.
- Im Magen können sich Geschwüre entwickeln (Ulcera ventriculi).
- Die immunsupprimierende Wirkung gibt Anlass zu häufigen Infektionen. Das Blutbild ist verändert (Granulozytose, Thrombozytose, Vermehrung von Erythrozyten, Lymphopenie, Eosinopenie).
- Ist die ACTH-Produktion gesteigert, werden auch vermehrt Androgene gebildet. Sie führen zu Akne, bei der Frau zu Bartwuchs (Hirsutismus), Menstruationsstörungen (Amenorrhö) und Infertilität.
- Da sich bei hoher Konzentration von Cortisol auch dessen mineralocorticosteroide Wirkung entfaltet (s. u.), können sich Beinödeme, Hypokaliämie und Alkalose entwickeln.
- Häufig bestehen psychische Veränderungen, Depression, Müdigkeit, Leistungsabfall und Schlafstörungen.

Hypokortisolismus

NNR-Unterfunktion Grund für einen Mangel an Cortisol und adrenalen Steroiden kann eine Zerstörung der NNR (primäre NNR-Insuffizienz) sein. Als Ursachen hierfür kommen eine Autoimmunerkrankung (Morbus Addison), Infektionskrankheiten, Blutungen, Thrombosen, Tumoren oder die operative Entfernung der NNR infrage. Auch das abrupte Beenden einer Therapie mit Glucocorticoiden kann zur NNR-Unterfunktion führen, wenn die Glucocorticoide zuvor so lange gegeben wurden, dass die NNR ihre Funktion deutlich reduziert oder sich sogar zurückgebildet haben.

Enzymdefekte Enzymdefekte in der Steroidbiosynthese können zur Unterbrechung des Synthesepfades für ein oder mehrere Hormone führen. Produkte, die distal der Blockade liegen, werden vermindert gebildet, proximal gelegene Vorstufen hingegen akkumulieren und können verstärkt ihre eigene Hormonwirkung entfalten oder zur vermehrten Bildung von Androgenen führen. Ist bei derartigen Enzymdefekten die Produktion von Cortisol vermindert, führt dies zur vermehrten Freisetzung von ACTH und folglich zur Hyperplasie der NNR. Dadurch kann zwar gelegentlich die verminderte Cortisolbildung kompensiert werden, gleichzeitig wird jedoch die vermehrte Bildung der Vorläuferhormone und der Androgene weiter angekurbelt. Angeborene Enzymdefekte, die mit verminderter Cortisol- und erhöhter ACTH-Sekretion einhergehen, werden als kongenitale adrenale Hyperplasie (CAH) oder adrenogenitales Syndrom (AGS) bezeichnet. Am häufigsten findet sich ein Defekt der 21-β-Hydroxylase (CYP21B), seltener der 11-β-Hydroxylase (CYPB11B1; ➤ Abb. 18.31).

Hypophysenerkrankung Schließlich kann es bei Erkrankungen der Hypophyse (sekundäre NNR-Insuffizienz; s. Patientenfall) oder des Hypothalamus (tertiäre NNR-Insuffizienz) zu verminderter adrenaler Hormonbildung kommen.

Klinik Hypokortisolismus

Primäre NNR-Insuffizienz Das klinische Bild lässt sich bei der primären NNR-Insuffizienz durch die ausbleibende Wir-

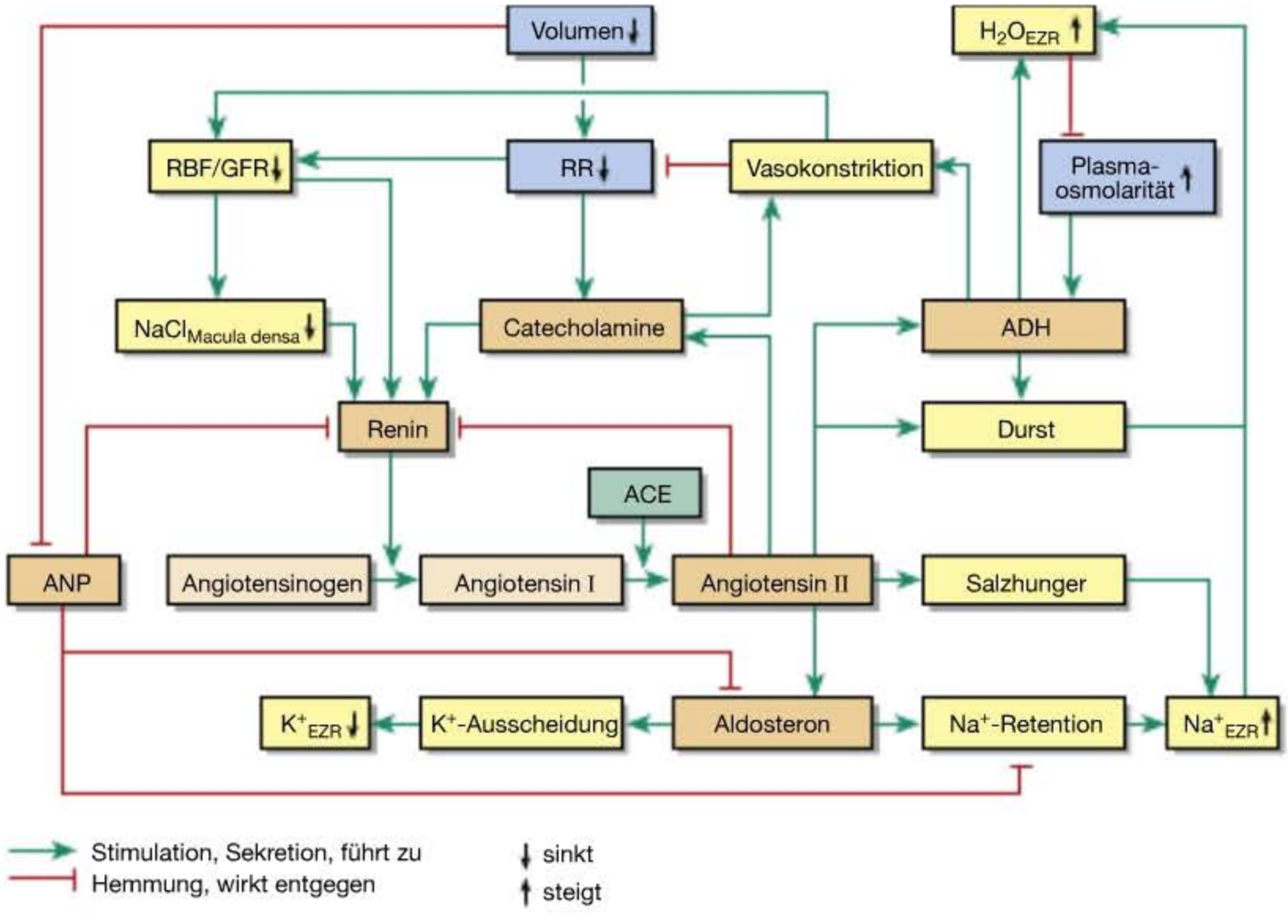


Abb. 18.34 Renin-Angiotensin-Aldosteron-System und sein Zusammenwirken mit anderen Hormonen und dem autonomen Nervensystem zur Regulation des Salz-Wasser-Haushalts; RBF = renaler Blutfluss; GFR = glomeruläre Filtrationsrate; $NaCl_{Macula\ densa}$ = luminales NaCl-Angebot an der Macula densa; ANP = atriales (A-Typ) natriuretisches Peptid; ACE = Angiotensin-Converting-Enzym; ADH = Adiuretin; K^+_{EZR} = extrazelluläre K^+-Konzentration; Na^+_{EZR} = extrazelluläre Na^+-Konzentration; H_2O_{EZR} = extrazelluläres bzw. intravasales Volumen.

Octapeptid Angiotensin II (AT-II). Dieser Schritt wird durch das Angiotensin-Converting-Enzym (ACE), welches hauptsächlich aus den Endothelzellen der Lungengefäße und den Epithelzellen der proximalen Nierentubuli stammt, katalysiert.

AT-II-Wirkungen Neben seiner stimulierenden Wirkung auf die Aldosteronsynthese und -sekretion wirkt AT-II stark vasokonstriktorisch, löst Durst und Salzhunger aus und stimuliert die ADH-Sekretion. Durch diese Wirkungen hebt es direkt und indirekt den Blutdruck an. Die Wirkungen von AT-II an der Zona glomerulosa der NNR und an den glatten Muskelzellen der Gefäße werden über spezifische AT-II-Typ-1(AT_1)-Rezeptoren vermittelt.

Klinik Plasmaspiegel von Aldosteron

Die Abhängigkeit des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems vom Volumenstatus des Kreislaufsystems erklärt, warum die Plasmaspiegel von Aldosteron von der Körperlage abhängig sind: Niedrigere Spiegel herrschen im Liegen, höhere in aufrechter Position vor.

190 Fall: Cushing-Syndrom

MERKE

Die Reninfreisetzung wird durch eine Abnahme der Nierendurchblutung, erniedrigtes NaCl-Angebot an der Macula densa, Catecholamine (β_1-Rezeptoren), erniedrigte AT-II-Spiegel und erniedrigte ANP-Spiegel stimuliert.

Lokale Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systeme Neben dem „peripheren" systemischen gibt es in verschiedenen Geweben noch weitere, lokal wirksame Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systeme:

- Im **Gehirn** werden über AT_1-Rezeptoren die klassischen Angiotensinwirkungen vermittelt (Steigerung des Blutdrucks, Auslösen von Durst und Salzhunger, Freisetzung von ADH). Neben AT-II wirken hier jedoch noch weitere Peptide, die durch Spaltung von Angiotensin gebildet werden. AT-II wird im Gehirn in AT-III und AT-IV gespalten. Alternative Spaltprodukte sind AT-II(1–7) und AT-II(2–7). Diese Peptide können nicht nur im Gehirn, sondern auch im Plasma und in verschiedenen Organen wie Niere, NNR, Ovar und Uterus nachgewiesen werden. Sie wirken über spezifische AT-II-Typ-2(AT_2)- und Typ-4(AT_4)-Rezeptoren. Da im Gehirn AT-II rasch zu AT-III umgewandelt wird, geht man heute davon aus, dass letzteres die biologischen

Wirkungen vermittelt. AT_2-Rezeptoren scheinen an der Steuerung des Gefäßwachstums und der Durchblutung beteiligt zu sein. AT_4-Rezeptoren vermitteln neueren Erkenntnissen zufolge wichtige Funktionen für Lernen und Gedächtnis, Neuriten- und Gefäßwachstum und Durchblutungsregulation.

- Auch **Herz, Pankreas und Fettgewebe** verfügen über ein eigenes Renin-Angiotensin-Aldosteron-System und sind zur lokalen Synthese von AT-II befähigt. In Myokardzellen und Gefäßen wird sogar lokal Aldosteron gebildet. Beide Hormone spielen wahrscheinlich eine Rolle für das Wachstum und die Apoptose von Herzmuskelzellen und sind an der Entwicklung von Herzhypertrophie und dem Gewebeumbau nach Herzinfarkt oder bei Herzinsuffizienz (Cardiac Remodeling) beteiligt.

Klinik ACE-Hemmer, AT_1-Rezeptor-Antagonisten und Aldosteronantagonisten

ACE-Hemmer Die Bildung von AT-II kann durch Hemmstoffe des Angiotensin-Converting-Enzyms (ACE-Hemmer, z. B. Enalapril, Captopril) unterdrückt werden.

AT_1-Rezeptor-Antagonisten Durch spezifische Blocker von AT_1-Rezeptoren (z. B. Losartan) kann man die peripheren Wirkungen von AT-II hemmen.

Aldosteronantagonisten Die Wirkung von Aldosteron (s. u.) kann man durch Aldosteronantagonisten (z. B. Spironolacton) hemmen. Diese Substanzen sind wichtige Medikamente zur Therapie von bestimmten Erkrankungen, die mit einer überschießenden Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems einhergehen.

Aldosteronwirkungen

Zielgewebe Aldosteron vermittelt seine Wirkungen durch Bindung an den Mineralocorticosteroidrezeptor. Die Hauptwirkungen von Aldosteron zielen auf eine Einsparung von Natrium ab. Dementsprechend wirkt es an all jenen Epithelien, über die Na^+-Ionen verloren gehen können: Nierentubuli, Kolon, Schweißdrüsen, Speicheldrüsen, Bronchialschleimhaut und Milchgangsepithelien. Aldosteron ist somit eines der wichtigsten Hormone zur Regulation des Elektrolythaushalts. Da der Wasserhaushalt eng an den Elektrolythaushalt gebunden ist, reguliert Aldosteron, wie oben beschrieben, maßgeblich die Volumenhomöostase des Körpers und den Blutdruck.

MERKE

Aldosteron bewirkt, dass mehr Na^+-Ionen resorbiert und gleichzeitig mehr K^+-, Mg^{2+}- und H^+-Ionen sezerniert werden. Die wichtigsten Zielgewebe für Aldosteron sind der distale Tubulus und die kortikalen Sammelrohre der Niere.

Zelluläre Mechanismen Die initiale Antwort der Zellen auf Aldosteron besteht in einer Erhöhung der intrazellulären Calciumkonzentration und einer intrazellulären Alkalose. Diese Antwort ist nichtgenomisch und eine Voraussetzung für die folgenden genomischen Reaktionen.

Aldosteron stimuliert die Neusynthese und die Aktivität der luminalen Natriumkanäle (ENaC) sowie der basolateralen Na^+-K^+-ATPase. In den Schaltzellen der Sammelrohre fördert Aldosteron die Bildung von H^+-ATPasen und Cl^-/HCO_3^--Austauschern. Aldosteron unterstützt an den Sammelrohren auch die Wirkung von ADH, indem es die Expression der ADH-regulierten Adenylatcyclase und somit indirekt die Wasserrückresorption fördert. Gemeinsam mit ATP-sensitiven Kaliumkanälen, die in der luminalen Membran lokalisiert sind, wirken diese Transporter an der Na^+-Resorption zusammen: Der Einstrom von Na^+ aus dem Tubuluslumen in die Hauptzellen bewirkt eine Depolarisation des luminalen, nicht jedoch des basolateralen Membranpotenzials. Dadurch entsteht ein lumennegatives transepitheliales Potenzial, das zur treibenden Kraft für den Ausstrom von K^+-Ionen aus den Zellen in das Tubuluslumen wird. Da die Kaliumkanäle durch intrazelluläres ATP blockiert werden, ist dies nur möglich, wenn gleichzeitig ATP verbraucht wird. Dafür sorgen die basolateralen Na^+-K^+-ATPasen, die das eingeströmte Na^+ wieder aus der Zelle befördern müssen. Folglich steigt der intrazelluläre ATP-Verbrauch, die Kaliumkanäle öffnen sich, und die über die Na^+-K^+-ATPase in die Zelle gelangten K^+-Ionen werden ins Tubuluslumen sezerniert. Die K^+ Sekretion wird auch durch eine intrazelluläre Alkalose begünstigt, die infolge einer Aktivierung des luminalen Na^+/H^+-Austauschers entsteht und ebenfalls das Öffnen der K^+ Kanäle bewirkt (➤ Kap. 12.4.2). Das negative transepitheliale Potenzial begünstigt auch die Resorption von Cl^--Ionen und die Sekretion von H^+-Ionen durch die H^+-ATPasen sowie die Resorption von HCO_3^--Ionen durch den Cl^-/HCO_3^--Austauscher der Typ-A-Schaltzellen. Das Zusammenspiel dieser Ionentransportmechanismen erklärt, warum Aldosteron nicht nur die Na^+-Resorption, sondern auch die K^+- und H^+-Ionen-Ausscheidung fördert.

Aldosteron-Escape Bleibt der Aldosteronspiegel jedoch über längere Zeit erhöht (Hyperaldosteronismus), nimmt die Na^+-Ausscheidung wieder zu (Aldosteron-Escape). Die gesteigerte Ausscheidung von K^+- und H^+-Ionen bleibt hingegen erhalten. Bei einigen Erkrankungen, die mit erhöhten Aldosteronspiegeln einhergehen, wie Herzinsuffizienz oder Leberzirrhose, bleibt der Aldosteron-Escape jedoch aus, was die Wasserretention und schließlich die Bildung von Ödemen begünstigt. An den extrarenalen Na^+-transportierenden Epithelien wirkt Aldosteron über ähnliche Mechanismen, jedoch bleibt auch hier der Aldosteron-Escape aus.

Weitere Wirkungen Am Herzen kann Aldosteron einen positiv inotropen Effekt entfalten. An Bindegewebszellen können anhaltend hohe Aldosteronspiegel die Bildung von Kollagen stimulieren und sind an der Fibrosierung des Myokards, der Nieren und des perivaskulären Gewebes beteiligt. Außerdem führen sie zu einer Störung des autonomen Nervensystems mit sympathischer Aktivierung und parasympathischer Hemmung. Aldosteron stimuliert zudem auch den Na^+-Einstrom in Gefäßmuskelzellen und fördert so indirekt die Wirkung von Vasokonstriktoren.

Hyperaldosteronismus

Ursachen Ursache ist eine überschießende Produktion des Hormons, die beim **primären Hyperaldosteronismus** meist in einer bilateralen Hyperplasie der NNR oder in einem aldosteronproduzierenden Adenom der NNR (Conn-Syndrom) liegt. Aufgrund der Rückkoppelung ist in diesen Fällen die Plasmakonzentration von Renin supprimiert. Beim **sekundären Hyperaldosteronismus** ist die Ursache eine übermäßige Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems durch erhöhte Reninspiegel.

Andere Ursachen sind Erbrechen, Durchfall oder Missbrauch von Abführmitteln (Hypovolämie), ein reninproduzierender Tumor, Störungen des tubulären Ionentransports oder Einnahme von Diuretika.

Pseudohyperaldosteronismus: Bei Defekt oder Hemmung der 11-β-Hydroxysteroiddehydrogenase (genetisch oder durch Lakritze) kann Cortisol an den Mineralocorticosteroidrezeptor binden und zum klinischen Bild des Hyperaldosteronismus führen.

Reninaktivierung Die Reninproduktion ist insbesondere bei Nierenerkrankungen gesteigert, bei denen die Nierendurchblutung beeinträchtigt ist (z. B. Nierenarterienstenose, chronische Nierenerkrankungen). Sie sind durch Bluthochdruck gekennzeichnet. Erkrankungen, die mit einer Einschränkung des zirkulierenden Blutvolumens einhergehen, führen ebenfalls zur erhöhten Reninproduktion, jedoch ist der Blutdruck dabei normal oder erniedrigt. Dazu gehören Herzinsuffizienz, Nierenerkrankungen mit hohem Proteinverlust (nephrotisches Syndrom) oder Lebererkrankungen mit eingeschränkter Proteinsynthese (Leberzirrhose).

Hypovolämie Die Hypovolämie kommt bei diesen Erkrankungen hauptsächlich durch die Flüssigkeitsverlagerung in den Extravasalraum mit Ausbildung von Ödemen zustande. In diesen Fällen kann sich ein Circulus vitiosus entwickeln: Durch den Hyperaldosteronismus werden vermehrt Na^+ und Volumen retiniert, wobei sich das vermehrte Volumen aufgrund der Organerkrankung wiederum hauptsächlich in Form von Ödemen im Interstitium (z. B. Beinödeme), in der Bauchhöhle („Bauchwassersucht", Aszites) oder dem Pleuraraum (Pleuraerguss) ansammelt. Die Auffüllung des Intravasalraums ist somit frustran, der Mangel an zirkulierendem Blutvolumen bleibt bestehen oder verschlechtert sich sogar, und das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System bleibt aktiviert.

Klinik **Hyperaldosteronismus**

Das klinische Bild des Hyperaldosteronismus ist gekennzeichnet durch Bluthochdruck (Hypervolämie infolge der Na^+-Retention), Hypokaliämie (infolge der vermehrten K^+-Ausscheidung) und metabolische Alkalose (infolge der Hypokaliämie). Die Na^+-Konzentration im Plasma muss aufgrund des Aldosteron-Escapes nicht zwangsläufig erhöht sein. Der Bluthochdruck wird in den Fällen fehlen, in denen die Hypovolämie Auslöser des Hyperaldosteronismus ist, z. B. bei Herzinsuffizienz. Bei einer Verengung der Aorta oberhalb des Abgangs der Aa. renales (Aortenstenose) wird sich eine arterielle Hypertonie nur in der oberen Körperhälfte entwickeln, während in der unteren Körperhälfte normale oder erniedrigte Blutdruckwerte messbar sind.

Hypokaliämie und metabolische Alkalose bedingen ein vielfältiges klinisches Bild, das vor allem durch Störungen der neuromuskulären Erregbarkeit gekennzeichnet ist.

Hypoaldosteronismus

Ursache kann eine primäre NNR-Insuffizienz sein (Morbus Addison), selten auch ein Enzymdefekt in der Steroidbiosynthese (Mangel an StAR, 21-β-Hydroxylase oder Aldosteronsynthase). Beim Pseudohypoaldosteronismus liegt ein genetischer Defekt der aldosteronempfindlichen Natriumkanäle (ENaC) im Sammelrohr vor. Ein hyporeninämischer Hypoaldosteronismus liegt vor, wenn die Reninbildung bei bestimmten Tubulusdefekten (z. B. bei Diabetes mellitus) eingeschränkt ist.

Klinik **Hypoaldosteronismus**

Das klinische Bild ist geprägt durch Hyperkaliämie (infolge verminderter Sekretion im distalen Tubulus), metabolische Azidose (infolge der Hyperkaliämie) und arterielle Hypotonie (Folge der Hypovolämie), bei gleichzeitigem Cortisolmangel auch durch verminderte Bildung von Adrenalin und geringere Ansprechbarkeit der Blutgefäße auf Catecholamine und AT-II.

18.2.7 Natriuretische Peptide

Zu den natriuretischen Peptiden zählen das atriale natriuretische Peptid (ANP; A-Typ-natriuretisches Peptid), Urodilatin, das Brain-Natriuretic-Peptid (BNP; B-Typ-natriuretisches Peptid) und das C-Typ-natriuretische Peptid (CNP):

- ANP wird durch Dehnung der Herzvorhöfe bei Hypervolämie ausgeschüttet. Urodilatin wird in der Niere gebildet. Ihre Hauptwirkung besteht in der Förderung der renalen Natriumausscheidung.
- BNP wird hauptsächlich in den Ventrikeln des Herzens und im Gehirn gebildet. Es wirkt ähnlich wie ANP.
- CNP ist ein Neurotransmitter im ZNS.

Atriales natriuretisches Peptid (ANP)

Struktur und Synthese

ANP ist ein Peptidhormon aus 28 Aminosäuren, das zur Gruppe der natriuretischen Peptide gehört. Es wird in den Myozyten der Vorhöfe des Herzens, v. a. des rechten Atriums, synthetisiert. Der Stimulus für die Ausschüttung ist eine Dehnung der Herzmuskelzellen der Vorhöfe, insbesondere bei gesteigertem zentralvenösem Druck, wie dies bei Hypervolämie der Fall ist. Außerdem steigern Glucocorticosteroide, T_3 und T_4, ADH, An-

giotensin II und Adrenalin die Synthese und/oder Ausschüttung von ANP.
191 Text: ANP und Urodilatin

Wirkungen

Rezeptoren Die natriuretischen Peptide binden an GC-Membranrezeptoren. ANP und Urodilatin binden an den Typ-A-Natriuretic-Peptide-Rezeptor (NPR-A), und CNP bindet an NPR-B. Sie aktivieren die Guanylatcyclase.

Natriurese, Diurese ANP wirkt einer Retention von NaCl entgegen, indem es in der Niere durch Dilatation der Vasa afferentia die Durchblutung und die GFR steigert und in den Sammelrohren die Natriumresorption hemmt. Die Hemmung der Natriumresorption in der Niere wird durch Urodilatin vermittelt. Des Weiteren hemmt ANP die Freisetzung von Renin, Aldosteron, ADH und ACTH. Dadurch wirkt es natriuretisch und diuretisch. ANP ist somit ein Gegenspieler des AT-II.

Blutdrucksenkung An den Gefäßen bewirkt ANP eine Vasodilatation. Es steigert die Kapillarpermeabilität, was eine gesteigerte Flüssigkeitsfiltration und einen verzögerten lymphatischen Rückfluss filtrierter Flüssigkeit zur Folge hat. Außerdem unterdrückt es den Barorezeptorenreflex. Durch die Summe all dieser Effekte senkt es den Blutdruck.

Klinik ANP und BNP bei Herzinsuffizienz

Bei Herzinsuffizienz ist das Herzminutenvolumen herabgesetzt, was den Sympathikus aktiviert. Die dadurch verursachte renale Vasokonstriktion führt über das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System letztlich zur Hypervolämie. Dadurch wird mehr ANP und BNP ausgeschüttet, die der Hypervolämie entgegensteuern. Erhöhte Spiegel an ANP und BNP sind sehr sensitive Indikatoren einer Herzinsuffizienz.

Adrenomedullin (AM)

Struktur und Synthese

Adrenomedullin ist ein Peptidhormon, das aus 52 Aminosäuren besteht. Es wird im Nebennierenmark gebildet und findet sich auch in Herz, Lunge, Niere, ZNS und in den Endothelzellen der Gefäße.

Wirkungen

Es wirkt in der Niere direkt natriuretisch und hemmt zudem die Aldosteronsekretion in der NNR. Außerdem unterdrückt es die ADH- und ACTH-Sekretion. Es wirkt stark vasodilatatorisch, bronchodilatatorisch und am Herzen positiv inotrop und positiv chronotrop. Insgesamt senkt Adrenomedullin den totalen peripheren Widerstand und das Plasmavolumen. Das Hormon dürfte somit eine Rolle bei der Regulation des Blutdrucks spielen. Erhöhte Plasmaspiegel finden sich bei Bluthochdruck und Herzinsuffizienz.

18.2.8 Hormone der Bauchspeicheldrüse und Blutzuckerregulation

Den Pankreashormonen kommt entscheidende Bedeutung in der Regulation des Kohlenhydrat-, Fett- und Proteinstoffwechsels zu. Die Aufgabe von Insulin besteht in der Speicherung der energiereichen Substrate. Es ist das einzige Hormon, das den Blutzucker effektiv senken kann. Glucagon bewirkt hingegen die Mobilisierung der energiereichen Substrate und erhöht den Blutzuckerspiegel. Beide Hormone sind komplexen Regulationsmechanismen durch Stoffwechselparameter und modulierenden Einflüssen anderer Hormone unterworfen.

Architektur der Langerhans-Insel

Zelltypen der Langerhans-Inseln Das menschliche Pankreas beherbergt etwa eine Million Langerhans-Inseln, die im Wesentlichen aus 4 Zelltypen aufgebaut sind. Zentral finden sich hauptsächlich die insulinproduzierenden β-Zellen. Sie werden von einem Randsaum aus α-, δ- und PP-Zellen umgeben.

Zellprodukte Hauptprodukt der β-Zellen ist Insulin, der α-Zellen Glucagon, der δ-Zellen Somatostatin und der PP-Zellen (auch als F-Zellen bezeichnet) pankreatisches Polypeptid (➤ Tab. 18.6). Daneben sezernieren α-Zellen Proglucagon, GLP-1 und GLP-2. β-Zellen schütten zusätzlich Proinsulin, C-Peptid, Amylin, GABA, PTHrP und TRH aus. Pankreatisches Polypeptid besteht aus 36 Aminosäuren, hemmt die Bicarbonat- und Enzymsekretion des exokrinen Pankreas und führt zur Erschlaffung der Gallenblase. Somatostatin (wie auch sein klinisch verwendetes Analog Octreotid) hemmt die Insulinausschüttung, seine physiologische Wirksamkeit ist jedoch aufgrund der peripheren Lage der δ-Zellen fraglich.

MERKE

α-Zellen sezernieren Glucagon, β-Zellen Insulin, δ-Zellen Somatostatin und PP-Zellen pankreatisches Polypeptid.

Tab. 18.6 Zellen der Langerhans-Inseln und dort synthetisierte Hormone.

Zellen	Lage	Hauptprodukt	Nebenprodukte
α-Zellen	peripher	Glucagon	Proglucagon, GLP-1 und GLP-2
β-Zellen	zentral	Insulin	Proinsulin, C-Peptid, Amylin, GABA, PTHrP und TRH
δ-Zellen	peripher	Somatostatin	
PP-Zellen	peripher	pankreatisches Polypeptid	

Blutversorgung und Innervation Die Inseln sind stark vaskularisiert. Das Blut strömt zentrifugal, ausgehend von einer zentralen Arteriole, durch ein dichtes kapillares Netzwerk zur Peripherie, wodurch das in den β-Zellen gebildete Insulin in hoher Konzentration parakrin auf die α-, β-, δ- und PP-Zellen wirken kann (Hemmung der Glucagonausschüttung durch Insulin und GABA). Die Inseln sind durch sympathische und parasympathische Nerven innerviert.

Insulin

Struktur und Synthese

Struktur Insulin ist ein Proteinhormon. Es besteht aus 51 Aminosäuren und ist in 2 Peptidketten, der A-Kette (21 Aminosäuren) und B-Kette (30 Aminosäuren), angeordnet, die über 2 Disulfidbrücken aneinandergekoppelt sind (➔ Abb. 18.35).

Synthese Insulin entsteht durch proteolytische Spaltung aus den Vorstufen Prä-Proinsulin (Abspaltung von 23 Aminosäuren im endoplasmatischen Retikulum) und Proinsulin, welches in Granula des Golgi-Apparats gespeichert wird. Aus dem Proinsulin entsteht durch Herausschneiden des sog. C-Peptids (31 Aminosäuren) das reife Hormon. Insulin und C-Peptid werden gemeinsam in äquimolaren Mengen durch Exozytose freigesetzt.

C-Peptid Dem C-Peptid, das für die Bildung der Disulfidbrücken notwendig ist, wurde lange Zeit keine eigene physiologische Funktion zugeschrieben. Mittlerweile konnten jedoch eigene C-Peptid-Rezeptoren beschrieben werden. Möglicherweise spielt das Peptid eine Rolle bei der Regulation der Durchblutung und der Nierenfunktion. Da das C-Peptid eine längere Halbwertszeit als Insulin hat und mit diesem zeitgleich und in gleicher Quantität freigesetzt wird, eignet es sich klinisch als Marker für die Insulinsekretion.

Regulation der Insulinsekretion

Basale Sekretion Die basale Sekretion von Insulin aus den β-Zellen erfolgt in Pulsen, wobei einem langsamen Grundrhythmus (etwa 1,5–3 h) oszillatorische Insulinfreisetzungen im Abstand von etwa 10–20 Minuten aufgelagert sind.

Bedarfsgerechte Sekretion Die Plasmakonzentrationen von Glucose und Aminosäuren, in geringerem Maße auch von Triglyceriden und freien Fettsäuren steuern die bedarfsgerechte metabolische Insulinsekretion. Insulin wird dabei in 3 Phasen ausgeschüttet:

- Innerhalb von 10 Minuten kommt es zu einem schnellen, aber vorübergehenden Anstieg der Hormonausschüttung. Dabei werden vorgefertigte und schnell verfügbare insulinhaltige Granula in den β-Zellen entleert.
- Der zweite, langsamere Anstieg der Hormonausschüttung hält länger an; dabei wird Insulin de novo synthetisiert.
- Bleibt die Blutzuckerkonzentration anhaltend erhöht, nimmt die Insulinfreisetzung nach etwa 3–4 Stunden allmählich ab (Desensibilisierungsphase).

MERKE

Der wichtigste Stimulus für die bedarfsgerechte Steuerung der Insulinsekretion ist ein Anstieg der Blutglucosekonzentration.

Die initiale biphasische Sekretion spiegelt sich auch im Verlauf der Plasmainsulinkonzentration wider, während die Insulinantwort im Interstitium einem monophasischen Verlauf folgt. Dies wird durch die langsame Diffusion von Insulin durch die endothelialen Barrieren bedingt.

Zelluläre Mechanismen Ausgelöst wird die Insulinsekretion, indem die intrazelluläre Calciumkonzentration in den β-Zellen steigt. Dieser Anstieg kommt folgendermaßen zustande (➔ Abb. 18.36): Steigt das Glucoseangebot, nehmen die β-Zellen die Glucose durch den Glucosetransporter GLUT2 auf und führen sie der Glykolyse zu; dies stimuliert die Synthese von ATP. ATP bindet an ATP-sensitive Kaliumkanäle (Kir 6.2 bzw. seine Untereinheiten) und führt dazu, dass sich die Kaliumkanäle schließen. Dadurch depolarisiert das Zellmembranpotenzial, und die spannungsabhängigen Calciumkanäle werden geöffnet. Durch den Einstrom extrazellulären Calciums wird die Exozytose der insulinhaltigen Granula erzwungen.

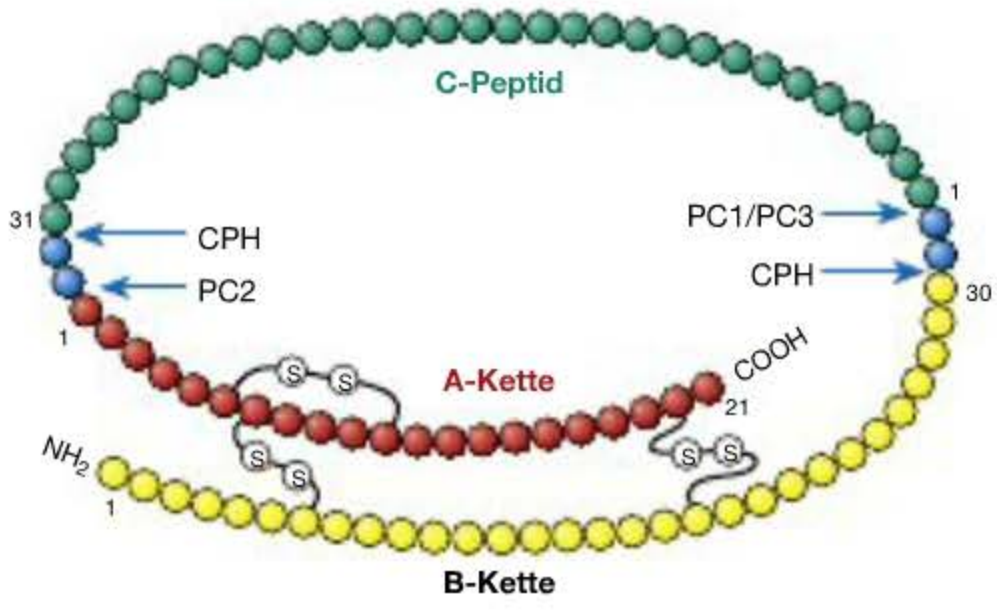


Abb. 18.35 Struktur des Proinsulins. Das fertige Insulin entsteht durch proteolytische Spaltung aus Prä-Proinsulin (nicht dargestellt) und Proinsulin. Die Enzyme Endopeptidase PC3 oder PC1 (Typ-1-Endopeptidasen), Endopeptidase PC2 (Typ-2-Endopeptidase) und Carboxypeptidase H (CPH) schneiden an den bezeichneten Stellen (blaue Pfeile) je zwei Aminosäuren aus dem Proinsulinmolekül, sodass Insulin mit seiner A- und B-Kette übrig bleibt. Die A- und die B-Kette werden durch zwei Disulfidbrücken zusammengehalten. Eine dritte Disulfidbrücke spannt sich innerhalb der A-Kette aus.

Klinik Sulfonylharnstoffe

Die Untereinheiten der Kaliumkanäle können auch Sulfonylharnstoffe binden und tragen deshalb die Bezeichnung SUR (Sulfonyl-Urea-Rezeptor). Sulfonylharnstoffe erzwingen ebenso wie ATP das Schließen der Kaliumkanäle und lösen damit eine Insulinsekretion aus. Aufgrund dieser Eigenschaft sind Sulfonylharnstoffe wichtige Pharmaka in der Behandlung des Diabetes mellitus. Das Protein α-Endosulfin ist möglicherweise ein endogener Ligand für das SUR-Protein.

Stimulierende Einflüsse Die Insulinsekretion wird sowohl durch das autonome Nervensystem als auch durch eine Reihe von humoralen Faktoren kontrolliert und moduliert. Sie kann sowohl verstärkt als auch abgeschwächt werden. Die verstärkenden Faktoren führen nicht von sich aus zu einer Insulinfreisetzung, sondern entfalten ihre stimulierende Wirkung indirekt über eine Sensibilisierung der β-Zellen für den Einfluss von Glucose. Sie sind nur bei normalen oder erhöhten Glucosespiegeln wirksam.

- Unter Ruhebedingungen wirkt der Sympathikus über β_2-Rezeptoren (Adrenalin) stimulierend.
- Bei Nahrungsaufnahme verstärken der Parasympathikus (über den N. vagus und Acetylcholin, M_3-Rezeptoren) und eine Reihe gastrointestinaler Hormone (Inkretine) die Insulinsekretion.

Zu den Inkretinen zählen Gastrin, CCK, GIP, GLP-1, VIP und Sekretin. Ihrem Effekt ist zuzuschreiben, dass bei oraler Zufuhr von Kohlenhydraten die Insulinantwort bereits einsetzt, bevor die Nahrungsbestandteile enteral resorbiert sind, was dann auch erklärt, warum die Insulinantwort bei enteraler Glucoseaufnahme deutlich stärker ausfällt als bei vergleichbarer intravenöser Glucosezufuhr. Der wirksamste dieser potenzierenden Faktoren ist GLP-1, das in den L-Zellen des Dünndarms als Antwort auf ein luminales Glucoseangebot gebildet wird. Außerdem stimulieren GH und Glucagon sowie das in einigen POMC-Zellen gebildete Hormon CLIP die Insulinausschüttung. Schließlich wirkt Insulin autokrin auf die β-Zellen. Fehlen diesen die Insulinrezeptoren, ist die schnelle Insulinfreisetzung auf akute Glucosebelastung gestört.

Hemmende Einflüsse Eine Hemmung der Insulinsekretion bewirken Leptin, der Sympathikus über α_2-Rezeptoren (Noradrenalin, Stress) und den Kotransmitter Galanin sowie das in den benachbarten δ-Zellen gebildete Somatostatin. Freie Fettsäuren können kurzfristig die Insulinsekretion stimulieren, hohe Spiegel an freien Fettsäuren und Tumornekrosefaktor α (TNFα) sowie hohe Cortisolspiegel hingegen hemmen die β-Zell-Funktion.

192 Text: Amylin

Transport und Abbau von Insulin

Insulin zirkuliert ungebunden im Plasma. Seine Halbwertszeit beträgt 3–5 Minuten. Es wird in allen insulinsensitiven Geweben abgebaut, indem es durch Endozytose aufgenommen und durch Insulinasen degradiert wird.

Insulinwirkungen

Rezeptor und Signaltransduktion Insulin wirkt an den Zielzellen über einen modifizierten Rezeptor mit Tyrosinkinaseaktivität. Verschiedene intrazelluläre Proteine dienen dem aktivierten Rezeptor als Substrate und werden ihrerseits durch Phosphorylierung aktiviert. Zu den wichtigsten gehören die Insulinrezeptor-Substrat-Proteine IRS1–4. Die wichtigsten Schritte der Insulinsignaltransduktion sind in ➤ Abb. 18.36 dargestellt und in ➤ Kap. 18.2.1 beschrieben. Nach Bindung von Insulin wird der Rezeptor in das endosomale Kompartiment der Zelle aufgenommen (Rezeptor-Internalisierung).

Überblick Die vorrangige Aufgabe von Insulin besteht in der Speicherung energiereicher Substrate. Es schafft zu diesem Zweck die Voraussetzungen für die zelluläre Aufnahme von Glucose, Fettsäuren und Aminosäuren und stellt die Weichen des Metabolismus in Richtung Glykogen-, Triglycerid- und Proteinsynthese. Zugleich hemmt es die Stoffwechselwege, die zur Mobilisierung dieser Substrate dienen. Leber, Muskel und Fettgewebe sind die Hauptwirkstätten des Insulins, wenngleich eine Vielzahl von Zellen und Geweben Insulinrezeptoren exprimieren.

MERKE

Durch die Wirkung des Insulins sinken die Plasmakonzentrationen von Glucose, freien Fettsäuren und der meisten Aminosäuren ab.

Insulin erfüllt seine Aufgaben in feiner Abstimmung mit einer Reihe weiterer Hormone, wie z. B. Glucagon, GH, Cortisol, T_3 und T_4, sowie den Catecholaminen, die in weiten Bereichen antagonistische (kontrainsulinäre) Effekte entfalten (➤ Abb. 18.37).

Insulin ist das einzige Hormon, das den Blutzuckerspiegel effektiv senken kann. Der normale Blutzuckerspiegel nach mindestens 8-stündiger Nüchternheit beträgt 70–110 mg/dl (4–6 mmol/l).

Kohlenhydratstoffwechsel In der **Leber** stimuliert Insulin die Glykogensynthese, hemmt die Glykogenolyse, fördert die Glykolyse und hemmt die Gluconeogenese. Es reduziert also die hepatische Glucoseproduktion. Insulin vermittelt diesen Effekt zum Teil durch direkte Wirkung im Lebergewebe, zu einem wesentlichen Teil jedoch auch indirekt durch Hemmung der Lipolyse in den Adipozyten und das damit einhergehende Absinken der freien Fettsäuren. Dadurch wird sichergestellt, dass Insulin, das zuerst die Leber in höherer Konzentration und dann erst die anderen peripheren Gewebe erreicht, nicht unmittelbar nach einer Kohlenhydratmahlzeit zum vorzeitigem Absinken des Blutzuckers und somit zur Hypoglykämie führt. Glucose wird unabhängig vom Insulin durch den Hexosetransporter GLUT2 in die Leberzellen aufgenommen. GLUT2 hat nur eine niedrige Affinität für Glucose, wodurch sichergestellt ist, dass die Leber nur in der postprandialen Phase Glucose aufnimmt, also dann, wenn das Glucoseangebot in der Pfortader hoch ist. Ist die Glykogenspeicherkapazität der Leber erreicht (ca. 5% der Lebermasse), wird Glucose zur Synthese von

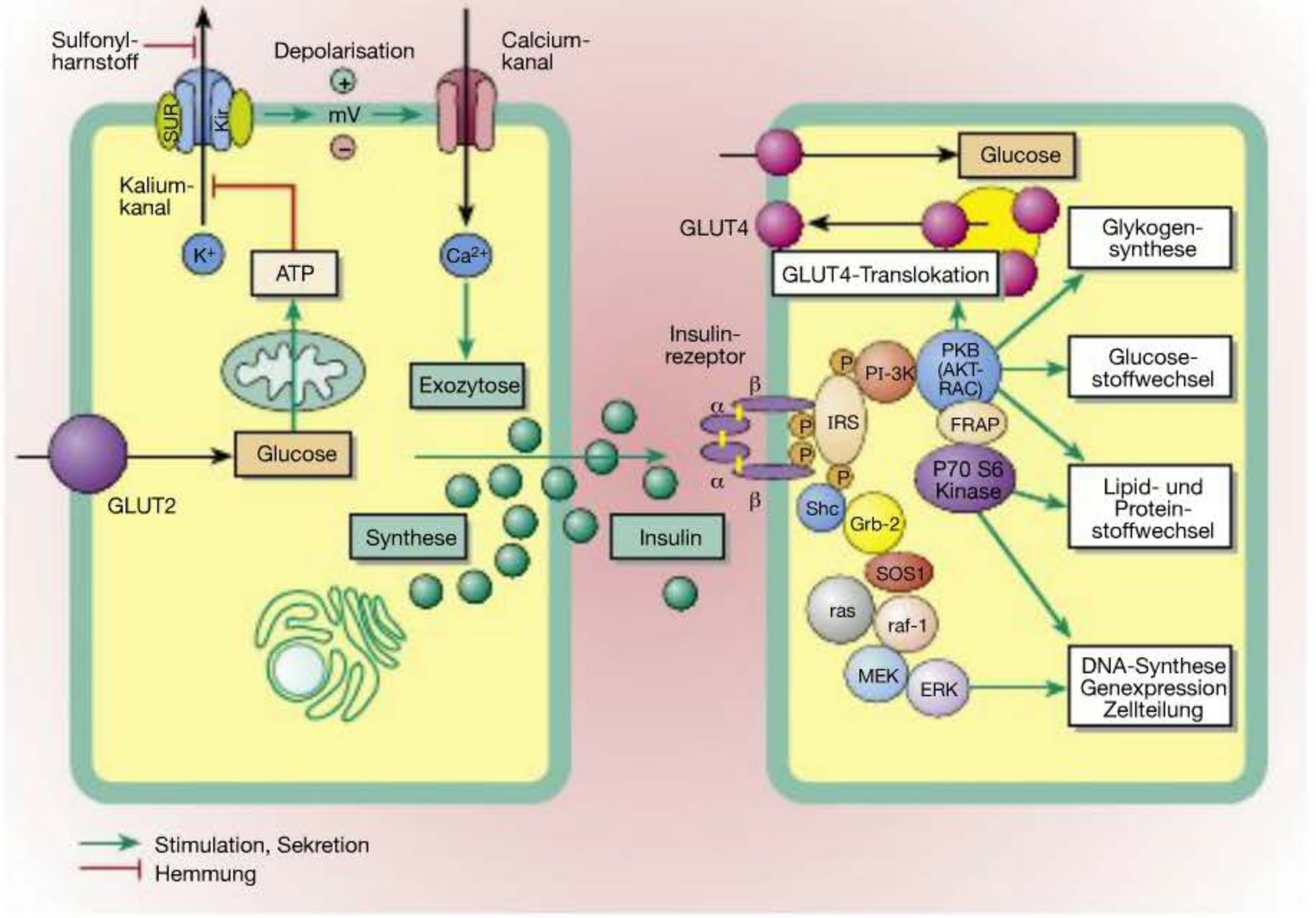


Abb. 18.36 Sekretion, Signaltransduktion und zelluläre Wirkmechanismen von Insulin. Die linke Zelle stellt den Vorgang der metabolischen Koppelung in einer pankreatischen β-Zelle dar. Glucose wird durch den Glucosetransporter GLUT2 in die Zelle aufgenommen und oxidiert. Es wird vermehrt ATP gebildet, das an die SUR-Untereinheit eines Kaliumkanals bindet und diesen verschließt. Dadurch depolarisiert das Zellmembranpotenzial, was wiederum zum Öffnen von spannungsabhängigen Calciumkanälen führt. Durch den Anstieg des intrazellulären Calciums wird die Exozytose der insulinhaltigen Granula ausgelöst und die Neusynthese von Insulin stimuliert. Die rechte Zelle symbolisiert eine Zielzelle für Insulin. Nach Bindung an den Insulinrezeptor löst das Hormon eine Signaltransduktionskaskade und entsprechende zelluläre Wirkungen aus. Die wesentlichen Schritte der intrazellulären Signalweiterleitung sind in ➤ Kap. 18.2.1 (enzymgekoppelte Membranrezeptoren) beschrieben; IRS = Insulin-Receptor-Substrate, Grb-2 = Growth-Factor-Receptor-Binding-Protein Typ 2, sos = „son of sevenless", ras = Rat-Sarcoma-Protein, MEK = MAP/ERK-Kinase, ERK = „extracellular-signal-regulated-kinase" (= MAPK), PI-3K = Phosphatidylinositol-3'-Kinase, PBK = Proteinkinase B (= AKT), FRAP = FKBP-Rapamycin-Associated-Protein, P70S6-Kinase = Protein-70-kDa-S6-Ribosomal-Subunit-Kinase, GLUT4 = Glucosetransporter Typ 4.

freien Fettsäuren verwendet. In der interdigestiven Phase exportiert GLUT2 die in den Leberzellen gebildete Glucose ins Blut.

In den **Muskelzellen** stimuliert Insulin den Membraneinbau des Glucosetransporters GLUT4 und somit die Aufnahme von Glucose. Es fördert die Glykogensynthese und hemmt die Glykogenolyse. Bemerkenswert ist, dass GLUT4 auch insulinunabhängig durch Muskelaktivität rekrutiert werden kann, was den positiven Stoffwechseleffekt von körperlicher Aktivität bei Diabetes mellitus erklärt. Erhöhte Spiegel an freien Fettsäuren hemmen hingegen den Membraneinbau von GLUT4.

Im **Fettgewebe** fördert Insulin die De-novo-Synthese von Triglyceriden durch Aufnahme von freien Fettsäuren sowie von Glucose (GLUT4) und durch Stimulation der Bildung von Glycerol-3-Phosphat, welches für die Veresterung der Fettsäuren notwendig ist.

Fettstoffwechsel Vor allem fördert Insulin im Fettgewebe die Aufnahme von freien Fettsäuren und deren Speicherung in Form von Triglyceriden. Die freien Fettsäuren müssen zunächst aus den in den Lipoproteinen (Chylomikronen und VLDL) transportierten Triglyceriden freigesetzt werden. Insulin stimuliert zu diesem Zweck die Lipoproteinlipase, die sich überwiegend in den Kapillaren des Fettgewebes und der Muskulatur befindet. Gleichzeitig wird die Fettmobilisation in den Adipozyten unterdrückt. Insulin hemmt die Fettgewebslipase und stimuliert die neuerliche Veresterung der aufgenommenen freien Fettsäuren mit dem aus der Glykolyse stammenden Glycerol-3-Phosphat. Das Absinken der freien Fettsäuren unterdrückt insbesondere auch die hepatische Glucoseproduktion. Bei niedrigen Insulinspiegeln werden hingegen freie Fettsäuren vom Fettgewebe ans Blut abgegeben. Diese werden von der Leber aufgenommen und dort zur Bildung von Triglyceriden (VLDL) verwendet. Andererseits können die freien Fett-

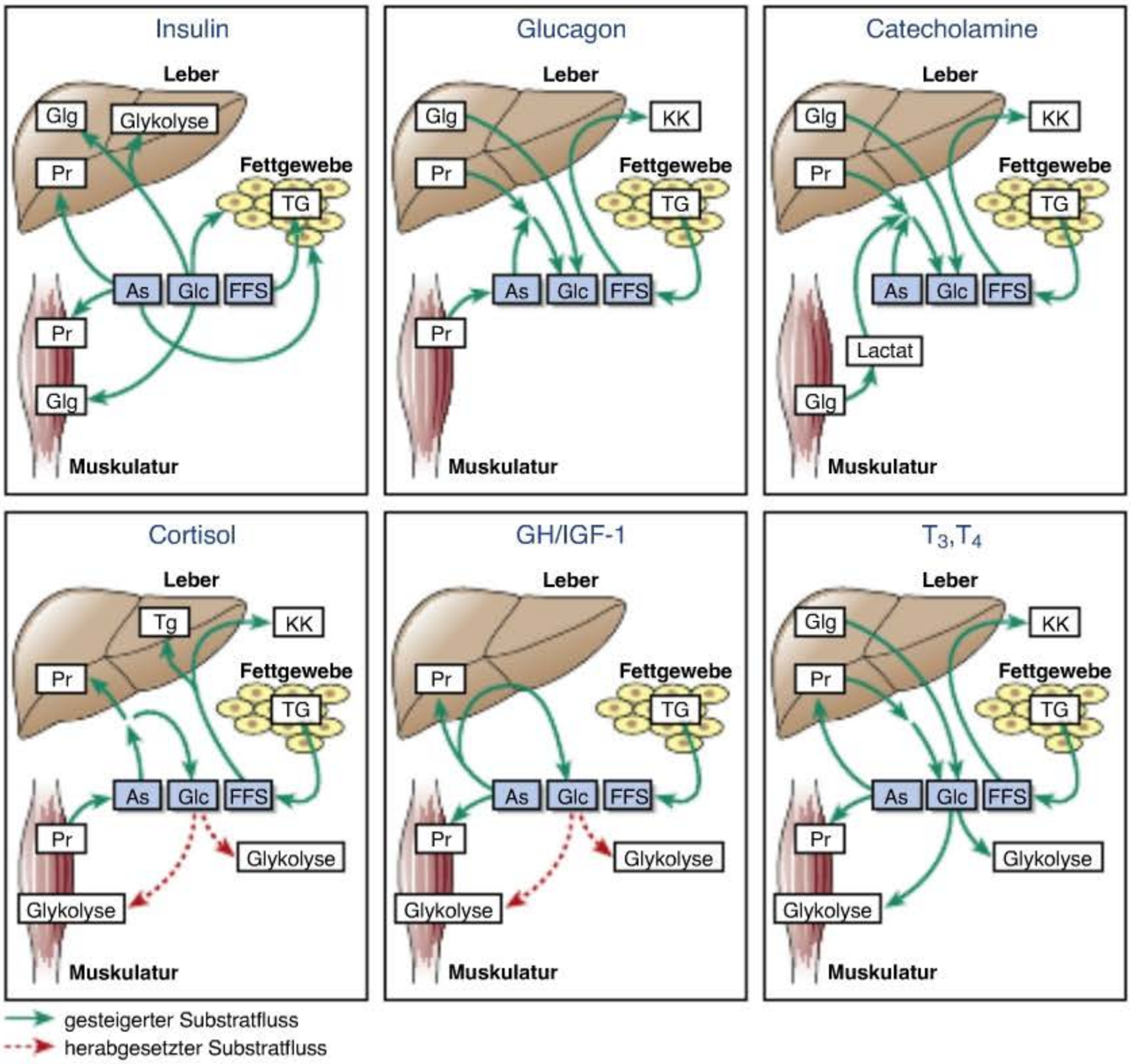


Abb. 18.37 Wirkungen von Hormonen auf die Energiesubstrate im Körper. Glc = Glucose, As = Aminosäuren, FFS = freie Fettsäuren, KK = Ketonkörper, Glg = Glykogen, Pr = Proteine, TG = Triglyceride.

säuren der β-Oxidation zugeführt werden, was zur Bildung der Ketonkörper β-Hydroxybutyrat und Acetoacetat führt (Ketogenese). Die Wahl zwischen diesen Stoffwechselwegen wird durch das Verhältnis von Insulin zu Glucagon bestimmt: Insulinmangel und erhöhtes Glucagon begünstigen die Ketogenese. Durch die hohe Konzentration an freien Fettsäuren verbrennen Muskel, Herz und Nieren anstelle von Glucose und Ketonkörpern vorwiegend freie Fettsäuren. Die Ketonkörper akkumulieren. Da diese Säuren sind, führt Insulinmangel (Diabetes mellitus) durch überschießende Ketonkörperbildung (Ketose) zur metabolischen Azidose (Ketoazidose).

Aminosäure- und Proteinstoffwechsel In allen Zellen, die Insulinrezeptoren exprimieren, stimuliert das Hormon die Aufnahme von Aminosäuren und die Proteinsynthese. Im Muskel wird insbesondere die Aufnahme von essenziellen Aminosäuren gefördert. Gleichzeitig werden die Proteolyse und die zelluläre Abgabe von Aminosäuren gehemmt. Insulin wirkt somit als anaboles Hormon.

Andere Insulineffekte Wesentliche Effekte entfaltet Insulin auf den zellulären Ionentransport. Es aktiviert in vielen Zellen die Na^+-K^+-ATPase, den $Na^+/K^+/2Cl^-$-Kotransport und den Na^+/H^+-Ionenaustauscher:

- Die Aktivierung des $Na^+/K^+/2Cl^-$-Kotransporters und des Na^+/H^+-Ionenaustauschers führt zur Zellschwellung und somit zu vermehrter Hydratation des Gewebes. In der Leber und wahrscheinlich auch am Muskel und in anderen Geweben ist dies ein anaboles Signal, indem es die Proteolyse und Glykogenolyse hemmt.
- Die Aktivierung des Na^+/H^+-Ionenaustauschers führt auch zur intrazellulären Alkalose, welche u. a. über eine Aktivierung der entsprechenden Schlüsselenzyme (pH-Optimum im alkalischen Bereich) die Glykolyse stimuliert. Die vermehrte Na^+-Aufnahme in die Zellen wird durch die Aktivie-

rung der Na^+-K^+-ATPase beantwortet, was wiederum eine verstärkte Aufnahme von K^+ in die Zellen zur Folge hat.

Außerdem fördert Insulin die zelluläre Aufnahme von Phosphat und Mg^{2+}.

Klinik Insulin und Kalium

Eine wichtige klinische Konsequenz daraus ist, dass die Gabe von Insulin zwangsläufig mit einer Verschiebung von K^+ aus dem Extra- in den Intrazellulärraum verbunden ist. Das akute Absinken der K^+-Konzentration im Plasma kann schwerwiegende klinische Folgen haben.

In den Nieren fördert Insulin die tubuläre Rückresorption von Natrium, und am Herzen entfaltet es eine positiv inotrope Wirkung. Es fördert die DNA-Synthese, die Zellteilung und die Expression einer Vielzahl von Genen und hemmt die Apoptose. In den Milchdrüsen stimuliert es die Milchbildung und hemmt im ventralen Hypothalamus durch Stimulation der Glucoseaufnahme den Appetit.

Konzentrationsabhängigkeit Die Steuerung der jeweiligen Stoffwechselfunktionen durch Insulin ist schließlich auch von dessen Konzentration abhängig. Die Stimulation des Glucosetransports erfordert die höchsten Insulinkonzentrationen, während für die Lipogenese (Hemmung der Lipolyse) und Proteinsynthese wesentlich niedrigere Konzentrationen erforderlich sind. Dies trifft auch für die Hemmung der hepatischen Glucoseproduktion zu, da diese teilweise indirekt durch die Hemmung der Lipolyse ausgelöst wird.

Diabetes mellitus (DM)

Ursachen Grundsätzlich kann sich ein DM entwickeln, wenn die Produktion (Zerstörung der β-Zellen) oder die Sekretion (verminderte Exozytose) von Insulin gestört ist, das Hormon inaktiviert wird (durch Autoantikörper) oder an seinen Zielzellen nicht wirken kann (Defekte der Insulinrezeptoren oder der intrazellulären Signalweiterleitung). Gestörte zelluläre Aufnahme oder intrazelluläre Verstoffwechselung von Glucose sowie ein Überwiegen antagonistisch wirkender Hormone können gleichfalls zu DM führen. Ein DM kann sich auch im Zuge anderer Erkrankungen sowie im Rahmen einer Schwangerschaft (Gestationsdiabetes) entwickeln. Die Erkrankung betrifft in Ländern mit hohem Wohlstand etwa 5% der Bevölkerung.

Einteilung Klinisch unterscheidet man einen absoluten von einem relativen Insulinmangel:

- **Typ-1-Diabetes-mellitus** (Typ-1-DM; ca. 5% der Betroffenen): Durch Zerstörung der β-Zellen des Inselorgans wird zu wenig Insulin sezerniert (absoluter Insulinmangel). Der Typ-1-DM (frühere Bezeichnungen: juveniler DM; Insulin-Dependent-Diabetes-Mellitus, IDDM) tritt in den meisten Fällen vor dem 35. Lebensjahr auf. Für seine Behandlung ist der Ersatz des Hormons unerlässlich. Für die Zerstörung der β-Zellen sind autoimmunologische Prozesse verantwortlich.
- **Typ-2-Diabetes-mellitus** (Typ-2-DM; ca. 90% der Betroffenen): Durch eine Insulinresistenz der Zielzellen kann das Hormon seine Wirkungen nicht oder nur teilweise entfalten (relativer Insulinmangel). Der Typ-2-DM (frühere Bezeichnungen: Altersdiabetes oder Non-Insulin-Dependent-Diabetes-Mellitus; NIDDM) tritt in den meisten Fällen nach dem 35. Lebensjahr auf. Dieser Form liegt eine Resistenz der peripheren Gewebe für Insulin bei gleichzeitiger inadäquater Sekretion des Hormons zugrunde.

Hyperinsulinämie und Insulinmangel Charakteristisch für den Typ-2-DM ist zunächst eine Hyperinsulinämie. Sie führt zu verminderter zellulärer Glucoseaufnahme, zu einer Störung der insulinabhängigen Glucoseverwertung und damit zur Hyperglykämie, welche sich durch Herabregulation der GLUT-Transporter selbst verstärken kann. Insbesondere erzwingt die Hyperglykämie wiederum eine verstärkte Insulinsekretion. Aufgrund der höheren Insulinempfindlichkeit des Fettgewebes kann das Hormon hier seine antilipolytische Aktivität zunächst weiterhin entfalten und so die Adipositas unterstützen. Die Hyperinsulinämie steigert auch Hungergefühl und Appetit und fördert so durch Hyperalimentation Fettsucht und Hyperglykämie. Adipositas und hohe Insulinspiegel verstärken die Insulinresistenz, es entwickelt sich ein Circulus vitiosus, der schließlich zur Erschöpfung der β-Zellen und letztlich zum absoluten Insulinmangel führt. Nun ist auch die Lipolyse gesteigert, freie Fettsäuren werden von der Leber oxidiert und das gewonnene ATP zur Gluconeogenese herangezogen. Somit wird die hepatische Glucoseproduktion gesteigert, was wiederum die Hyperglykämie unterhält. Auch die Synthese von Cholesterin und Triglyceriden wird dadurch stimuliert. Diese werden zum Teil für die VLDL-Bildung verwendet, zum Teil werden sie jedoch in der Leber gespeichert, was zur Entstehung einer Fettleber führen kann.

Insulinresistenz Die Pathogenese der Insulinresistenz bei Typ-2-DM ist unklar. Neben genetischen Ursachen kommt jedoch den Wohlstandsfaktoren Adipositas und Bewegungsmangel entscheidende Bedeutung zu. Die meisten der Typ-2-Diabetiker sind adipös. Die bei Adipositas gesteigerte Lipolyse führt zu vermehrter Freisetzung von freien Fettsäuren und Hyperglykämie: einerseits über eine gesteigerte hepatische Glucoseproduktion, andererseits durch herabgesetzte Glucoseverwertung im Muskel und Fettgewebe.

- Freie Fettsäuren modulieren auch an den β-Zellen die Insulinsekretion und binden an nukleäre Rezeptoren, die als Peroxisome-Proliferator-Activated-Rezeptor (PPAR) bezeichnet werden. PPAR heterodimerisieren mit dem Retinoid-X-Rezeptor (RXR) und steuern die Transkription bestimmter Gene, die im Lipidstoffwechsel wichtige Rollen spielen. PPAR-α stimuliert Metabolismus und Aufnahme von freien Fettsäuren in Leber und Darm, PPAR-γ verbessert die Insulinsensitivität im Fettgewebe und im Muskel. Wahrscheinlich ist RXR-PPAR-γ ein physiologischer Regulator der Insulinsensitivität. Bestimmte als Insulinsensitizer bezeichnete Medikamente (Thiazolidinedione) sind ebenfalls in der Lage, PPAR-γ zu aktivieren. Sie senken dadurch

sowohl die Plasmainsulin- als auch die Glucosespiegel und sind die effektivsten Medikamente für die Behandlung der Insulinresistenz.

- Schließlich setzen die Adipozyten ihrerseits eine Reihe von humoralen Faktoren frei (Adipokine), welche die Insulinsensitivität direkt oder indirekt beeinflussen. Bedeutung kommt vor allem Leptin und Adiponectin sowie TNFα und Resistin zu. Auch Zytokine wie Interleukin-1 und bei Infektionen (Sepsis) gebildete Lipopolysaccharide (Endotoxine) sind lipolytisch wirksam und induzieren Insulinresistenz.
- Das in der Leber gebildete α_2-Glykoprotein Fetuin ist wahrscheinlich ein natürlicher Insulinrezeptorantagonist. Es ist mit dem Body-Mass-Index positiv korreliert und trägt vermutlich zur Insulinresistenz bei Adipositas bei.

Aus diesen Zusammenhängen geht klar hervor, dass eine Reduktion des Körpergewichts und körperliches Training nachhaltig die Insulinsensitivität verbessern. Beides sind grundlegende therapeutische Maßnahmen in der Behandlung eines Typ-2-DM.

Klinik Diabetes mellitus

Wasserhaushalt Wird die Schwelle für die renale Rückresorption von Glucose überschritten (180 mg/dl), kommt es zur Glukosurie, welche eine osmotische Diurese nach sich zieht. Harnflut (Polyurie), Dehydratation (Hypovolämie und Exsikkose) und Elektrolytverluste sind die Folge. Mit steigendem Blutzuckerspiegel steigt auch die extrazelluläre Osmolarität an. Exsikkose und Hyperosmolarität lösen Durstgefühl aus und zwingen zu häufigem Trinken (Polydipsie).

Ketoazidose Die gesteigerte Lipolyse und Proteolyse bewirken Gewichtsverlust, der durch die Exsikkose noch verstärkt wird. Des Weiteren ziehen sie die Erhöhung der freien Fettsäuren und eine metabolische Azidose nach sich. Diese wird vor allem aber durch die Bildung der Ketonkörper hervorgerufen (Ketoazidose). Der Abbau der Säuren zu Aceton verleiht den Patienten einen typischen Geruch. Durch respiratorische Kompensation kommt es zu typischer Hyperventilation (Kußmaul-Atmung).

Elektrolytstörungen Elektrolytstörungen resultieren aus der verminderten zellulären K^+-, Mg^{2+}- und Phosphataufnahme, der osmotischen Diurese (distal tubuläre K^+-Sekretion), der Hypovolämie (Aldosteronausschüttung) und der metabolischen Azidose (zelluläres K^+ wird gegen H^+ ausgetauscht). Eine Hypokaliämie wird dabei durch den zellulären K^+-Ausstrom maskiert. Insulintherapie führt zu einer raschen Wiederaufnahme des Kaliums in die Zellen und kann so in lebensbedrohlicher Hypokaliämie resultieren.

Nerven- und Muskelsystem Die Hyperosmolarität führt zu Zellschrumpfung, welche gemeinsam mit Elektrolytstörungen, Exsikkose, Azidose und dem Mangel an zellulärer Glucose und Glykogen sowie mit Proteinverlust die Funktion der Muskel- und Nervenzellen beeinträchtigt. Es resultieren Muskelkrämpfe, Muskelschwäche, Adynamie und Müdigkeit, insbesondere aber auch Verwirrtheit und Bewusstseinsstörungen bis zum diabetischen Koma. Bei absolutem Insulinmangel (Typ-1-DM) beherrscht die ausgeprägte Ketoazidose das klinische Bild (ketoazidotisches Koma), während bei relativem Insulinmangel (Typ-2-DM) die Hyperosmolarität vorherrscht (hyperosmolares Koma).

Mikroangiopathie Lange bestehender DM führt zu chronischen Komplikationen. Durch das hohe Glucoseangebot kommt es zu einer verstärkten Glykosylierung von Proteinen. Es entstehen sog. Advanced-Glycosylation-Endproducts (AGE), deren Funktion gestört ist und die zu strukturellen Änderungen (insbesondere von Kollagen) führen, Makrophagen aktivieren und Proliferation von Zellen auslösen können. Daraus resultieren pathologische Veränderungen der kleinen Gefäße, v. a. durch Verdickung der Basalmembranen (Mikroangiopathie). Besonders betroffen sind die Gefäße der Netzhaut, der Nierenglomeruli und der peripheren Nerven:

- Durch Gewebehypoxie und unkontrollierte Neubildung von Gefäßen und Bindegewebe entwickelt sich die diabetische Retinopathie, die zur Erblindung führen kann.
- Die Glomeruli der Niere sklerosieren (Glomerulosklerose) und werden für Proteine durchlässig (Proteinurie). Die GFR wird eingeschränkt. Dies führt über Jahre zum chronischen Nierenversagen (diabetische Nephropathie) und zu Bluthochdruck, der seinerseits wesentlich zur Verschlechterung der diabetischen Komplikationen beiträgt.
- Die Störung der peripheren Nerven (diabetische Neuropathie) zieht eine breite Palette vegetativer Störungen sowie Sensibilitätsstörungen und vermindertes Schmerzempfinden nach sich. Dies ist auch die Hauptursache für das häufige Entstehen von Geschwüren an mechanisch belasteten Stellen, v. a. den Füßen (diabetisches Fußsyndrom). Diese Ulzerationen heilen kaum, infizieren sich leicht und werden zum Ausgangspunkt schwerer Infektionen (Osteomyelitis, Sepsis).

In Geweben, die über das Enzym Aldose-Reduktase verfügen (Schwann-Zellen, Neurone, Linse, Glomerulus und Endothelzellen), führt die intrazelluläre Akkumulation von Sorbitol zu osmotischer Zellschwellung und zum Verlust von Myo-Inositol. Dies führt an den Augenlinsen zur Trübung (Katarakt, Myopie) und an den Schwann-Zellen zu weiterer Störung der peripheren Nervenfunktion.

Die verstärkte Proteinglykosylierung betrifft auch Hämoglobin. Von Dauer und Ausmaß der hyperglykämischen Perioden abhängig, entsteht dabei Hämoglobin A_{1c} (HbA_{1c}), dessen Konzentration sehr gut mit der mittleren Blutzuckereinstellung der vergangenen 2–3 Monate korreliert. Es hat deshalb diagnostische Bedeutung.

Makroangiopathie Außer den kleinen sind auch die großen Gefäße verändert. Es entwickelt sich eine Arteriosklerose (Makroangiopathie). An ihrer Genese sind die hohen Spiegel an Lipoproteinen (VLDL und LDL) sowie der Bluthochdruck wesentlich beteiligt. Darüber hinaus ist die Gerinnungsbereitschaft des Blutes erhöht, was häufig Ursache für thrombotische Gefäßverschlüsse ist. Die Mehrzahl der Diabetiker verstirbt an den Folgeerscheinungen der Arteriosklerose.

Immunresistenz Die Funktion der Granulozyten und Lymphozyten ist vermindert, was zu den häufigen Infektionen der Diabetiker beiträgt. Infektionen verursachen wiederum eine vermehrte Insulinresistenz und führen so häufig dazu, dass die Stoffwechsellage entgleist.

Insulinüberschuss

Ursachen Eine Hyperinsulinämie tritt in der Regel im Rahmen der Behandlung eines DM auf, wenn die Dosis an verabreichtem Insulin oder an Insulinsekretagoga im Verhältnis zum Bedarf zu hoch ist. In seltenen Fällen kann auch ein insulinproduzierender Tumor (Insulinom) oder eine inadäquate Stimulation der Insulinsekretion die Ursache sein. Bei Neugeborenen kann die Insulinsekretion gesteigert sein, wenn die Mutter während der Schwangerschaft aufgrund eines Diabetes mellitus den Fetus mit zu hohen Glucosespiegeln belastet hat. Eine lang andauernde Glucosekarenz (Fasten, Anorexie) führt zu Insulinmangel, wobei es bei Wiederaufnahme der Ernährung zu überschießender Insulinfreisetzung kommen kann. Mutationen im ATP-abhängigen Kaliumkanal der β-Zellen können zu angeborener gesteigerter Insulinausschüttung führen (Nesidioblastose).

Hypoglykämie Aus dem Insulinüberschuss resultiert eine Hypoglykämie. Diese gefährdet insbesondere die Energieversorgung des Gehirns, die absolut glucoseabhängig ist. Der zerebrale Glucosemangel führt zu neurologischen Störungen und zur Aktivierung des Sympathikus.

Klinik Hypoglykämie

Die Symptome der Hypoglykämie sind Heißhunger, Übelkeit, Müdigkeit und Schwäche, verbunden mit Unruhe, Schweißausbruch, Tachykardie und Blutdruckanstieg. Es kommt zu Verwirrtheit, Seh- und Sprachstörungen, epileptischen Anfällen, schließlich zu Koma und Tod.

Wichtig ist die rasche Gabe von Zucker (oral oder intravenös), nötigenfalls von Glucagon.

Glucagon und Glucagon-Like-Peptid-1 (GLP-1)

Struktur und Synthese

Glucagon ist ein Peptidhormon, das aus 29 Aminosäuren besteht. Es wird in den α-Zellen der Langerhans-Inseln aus Proglucagon gebildet. Neben Glucagon entstehen durch proteolytische Spaltung des Prohormons noch weitere biologisch aktive Peptide. Das Gen für Proglucagon wird außerdem noch im Gehirn und in den enteroendokrinen L-Zellen des Darms exprimiert (Ileum und Kolon). Hier wird als wichtigstes Hormon Glucagon-Like-Peptid-1 (GLP-1), auch Enteroglucagon genannt, gebildet (➤ Abb. 18.38).

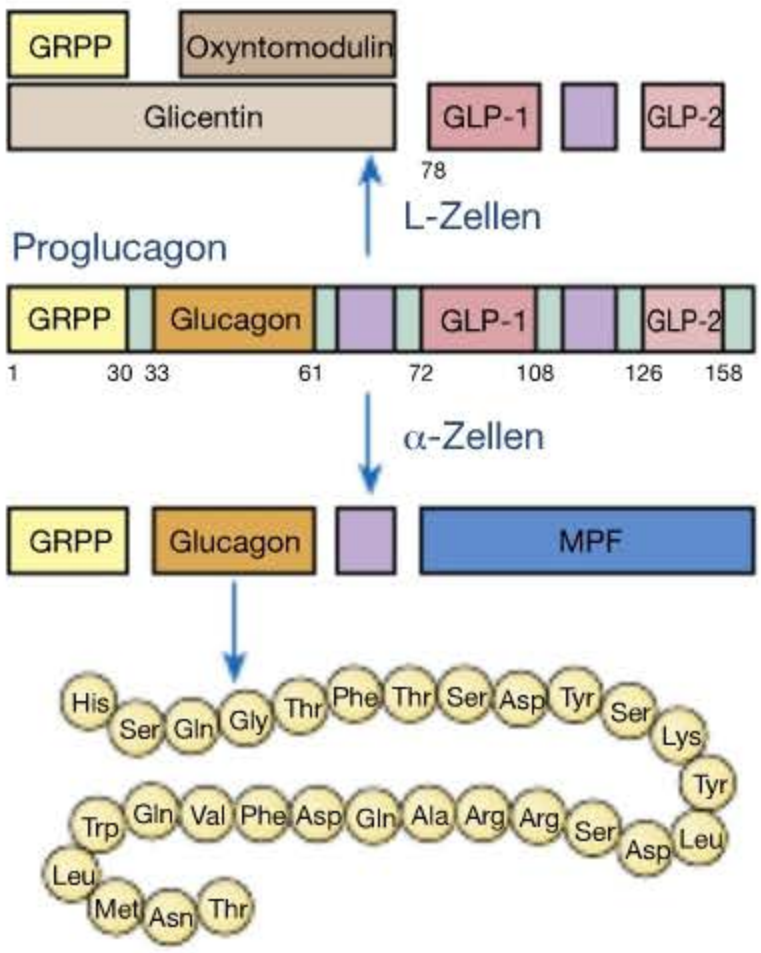


Abb. 18.38 Synthese und Aminosäuresequenz von Glucagon. Aus Proglucagon entsteht durch proteolytische Spaltung in den α-Zellen des Pankreas als Hauptprodukt Glucagon, in den L-Zellen des Darms Glucagon-Like-Peptid-1 (GLP-1). Daneben entstehen weitere biologisch aktive Peptide. GRPP = Glucagon-Related-Pancreatic-Peptid; MPF = Major-Proglucagon-Fragment.

Regulation der Sekretion

Die meisten der im Folgenden genannten Faktoren regulieren auch die Insulinsekretion, jedoch in entgegengesetzter Weise.

Stimulierende Einflüsse Die Sekretion von Glucagon wird durch Hypoglykämie und einen Anstieg der Aminosäurekonzentration (v. a. Arginin und Alanin) stimuliert. Über Acetylcholin und Adrenalin (β_2-Rezeptoren) wirkt das autonome Nervensystem fördernd auf die Glucagonsekretion. Außerdem stimulieren Gastrin, CCK, GIP, GH, Fasten, Stress und proteinreiche Mahlzeiten die Hormonausschüttung.

Wie bereits beschrieben kann eine adrenerge Stimulation auch die Insulinsekretion fördern oder hemmen. Da an den β-Zellen die hemmende Wirkung der α_2-Rezeptoren jedoch die stimulierende Wirkung der β_2-Rezeptoren überwiegt, führt die adrenerge Stimulation normalerweise nur zu einer Glucagonfreisetzung.

Hemmende Einflüsse Ein Anstieg von freien Fettsäuren wirkt hemmend auf die Glucagonsekretion, weiteren hemmenden Einfluss haben Insulin, Somatostatin, GLP-1, GABA, Sekretin und kohlenhydratreiche Mahlzeiten.

Glucagonwirkungen

Glucagon mobilisiert die energiereichen Substrate. Seine Wirkungen sind größtenteils denen des Insulins entgegengesetzt. Es wirkt in erster Linie auf Leber und Fettgewebe, am Muskel

hat es keine direkte Wirkung. Die zellulären Hormonwirkungen werden in erster Linie über eine Aktivierung der Adenylatcyclase, einen Anstieg von cAMP und Aktivierung der Proteinkinase A vermittelt.

Leber In der Leber stimuliert es Glykogenolyse sowie Gluconeogenese bei gleichzeitiger Hemmung von Glykogensynthese und Glykolyse. Dadurch ermöglicht es die hepatische Bereitstellung von Glucose. Außerdem fördert es die β-Oxidation der freien Fettsäuren und die Ketonkörperbildung. Die Bildung von VLDL wird stimuliert, die Cholesterinsynthese hingegen gehemmt.

Fettgewebe Im Fettgewebe fördert es die Lipolyse durch Aktivierung der Fettgewebslipase und somit die Bereitstellung von freien Fettsäuren. Das bei der Lipolyse anfallende Glycerol kann in der Leber zur Gluconeogenese verwendet werden. An den Adipozyten entfaltet Glucagon seine Wirkung synergistisch mit Adrenalin und Noradrenalin (β_3-Rezeptoren) sowie GH, die in ihrer lipolytischen Wirksamkeit Glucagon jedoch übertreffen. Insulin führt zu einer verminderten Expression von β_3-Rezeptoren. Bei Insulinmangel (Hunger, DM) hingegen ist die Empfindlichkeit des Fettgewebes für adrenerge Stimuli gesteigert. Ebenso fördert Cortisol unter diesen Bedingungen die Lipolyse.

Stoffwechsel Da Insulin und Glucagon größtenteils antagonistisch wirken, wird der Nettoeffekt auf den Stoffwechsel durch das Verhältnis von Insulin zu Glucagon bestimmt, wobei ein hoher Insulin-Glucagon-Quotient anabole, ein niedriger Quotient hingegen katabole Wirkung hat. Durch das Zusammenspiel der Hormone werden die Konzentrationen an Glucose und freien Fettsäuren im Blut innerhalb bestimmter Grenzen konstant gehalten.

- Eine kohlenhydratreiche Mahlzeit fördert also nicht nur die Insulinsekretion, sondern unterdrückt auch die Glucagonsekretion, wodurch eine Hyperglykämie vermieden wird.
- Eine proteinreiche Mahlzeit hingegen führt über den Anstieg der Aminosäurekonzentration im Blut zur Ausschüttung sowohl von Insulin als auch von Glucagon. Würde nur Insulin ausgeschüttet werden, hätte dies eine Hypoglykämie zur Folge, da ja kaum Glucose resorbiert wird, die blutzuckersenkende Wirkung des Insulins sich jedoch voll entfalten würde. Dies wird jedoch über die durch Glucagon vermittelte hepatische Glucoseproduktion verhindert.

Niere Im dicken, aufsteigenden Teil der Henle-Schleife der Niere wirkt Glucagon als schwacher Förderer der NaCl-, Calcium- und Magnesiumresorption.

GLP-1-Wirkungen

Der Stimulus für die GLP-1-Sekretion ist ein erhöhtes luminales Glucoseangebot im Darm. GLP-1 verstärkt als wirksamstes insulinotropes Hormon die Insulinsekretion und schwächt die postprandiale Hyperglykämie ab. Es stimuliert die Proinsulinsynthese, das Wachstum der β-Zellen und hemmt die Glucagonfreisetzung aus den α-Zellen. Außerdem verlangsamt es die Sekretion und Entleerung des Magens, die Pankreassekretion und führt zur Unterdrückung des Appetits. Es unterstützt so sehr wirksam die blutzuckersenkende Wirkung des Insulins und könnte in Zukunft eine wichtige Rolle in der Behandlung des Diabetes mellitus spielen.

Klinik **Glucagonüberschuss**

Ein Überschuss an Glucagon kann in seltenen Fällen durch einen Tumor der α-Zellen (Glucagonom) entstehen. Klinisch resultiert durch die gesteigerte hepatische Glucosebildung eine Hyperglykämie, die eine gesteigerte Insulinausschüttung nach sich zieht. Durch den relativen Insulinmangel entsteht das klinische Bild des DM.

18.2.9 Hormone, die den Calcium- und Phosphathaushalt regulieren

Der Calcium- und Phosphathaushalt wird wesentlich durch Parathyrin, PTHrp, Calcitriol (Vitamin-D-Hormon) und Calcitonin gesteuert. Maßgebliche Regelgröße für Parathyrin ist die extrazelluläre Calciumaktivität, die über eigene Calciumrezeptoren gemessen wird. Parathyrin steigert die Calciumkonzentration und senkt die Konzentration des Phosphats. PTHrp ist für die fetale und frühkindliche Skelettentwicklung wichtig. Calcitriol ist ein Steroidhormon, das die Voraussetzungen für die Mineralisierung des Knochens schafft, und Calcitonin hemmt die Entmineralisierung des Knochens. Störungen der Calciumhomöostase führen zu Störungen der neuromuskulären Erregbarkeit, der Knochenmineralisation und zu Organschäden.

Calcium- und Phosphathaushalt

Calciumhomöostase

Calcium Der erwachsene menschliche Organismus enthält etwa 1–2 kg Calcium. Etwa 99% davon befinden sich im Skelett in Form von Hydroxylapatit (Calciumspeicher). 1% des gesamten Calciums befinden sich im Intrazellulärraum und ca. 0,1% im Extrazellulärraum.

MERKE

Die Konzentration an Calcium im Plasma beträgt 2,2–2,6 mmol/l. Die Konzentration an freiem, ionisiertem Calcium (als Calciumaktivität bezeichnet) beträgt 1 mmol/l. Die intrazelluläre Calciumkonzentration ist etwa 10 000-mal niedriger (100 nmol/l).

45% des Plasmacalciums sind an Plasmaproteine (hauptsächlich Albumin) gebunden, 10% mit Anionen assoziiert. Die restlichen 45%, also etwa 1 mmol/l, liegen als freies, ionisiertes Calcium vor, das die maßgebliche Größe für Regulation durch Hormone ist. Gebundenes und freies Calcium befinden sich im Gleichgewicht. Somit beeinflussen Faktoren, welche die Calci-

umbindung verändern, auch die Konzentration des ionisierten Calciums.

Phosphat Phosphat liegt bei physiologischem pH-Wert in erster Linie als anorganisches Phosphat (P_i) in Form von HPO_4^{2-} und $H_2PO_4^-$ vor. Die Phosphatkonzentration im Serum beträgt 0,8–1,45 mmol/l.

Etwa 50% des Gesamtphosphats liegen als freies Phosphat vor, der Rest ist an Serumproteine gebunden oder mit Kationen assoziiert.

Calcium- und Phosphatbilanz Die Calcium- und Phosphatbilanz wird durch die Zufuhr mit der Nahrung, die enterale Absorption und Exkretion, die renale Filtration und Reabsorption sowie durch den Knochenstoffwechsel bestimmt.

Regulation

Die vielfältigen Aufgaben, die Calcium im Rahmen des Stoffwechsels, der Skelettmineralisierung und der Steuerung spezifischer Zellleistungen zu erfüllen hat, erfordern eine rasche und exakte Einstellung und Regulation seiner Konzentration im Extrazellulärraum. Maßgebende Regulationsgröße ist dabei die Konzentration an freiem, ionisiertem Calcium, also die Calciumaktivität. Die für die Steuerung des Calciumhaushalts hauptverantwortlichen Hormone sind (➤ Abb. 18.39):

- Parathyrin (Parathormon, PTH),
- Parathyroid-Hormone-Related-Peptid (PTHrp),
- Calcitriol (Vitamin-D-Hormon, 1,25-Dihydroxycholecalciferol),
- Calcitonin.

Daneben beeinflussen Steroidhormone, das Wachstumshormon, die Schilddrüsenhormone und eine Reihe von Botenstoffen den Calciumhaushalt. Gleichzeitig ist die Regulation des Calciumhaushalts eng an die des Phosphathaushalts geknüpft, d. h., die extrazelluläre Konzentration von Phosphat wird durch die gleichen Hormone reguliert, die auch die Calciumhomöostase aufrechterhalten.

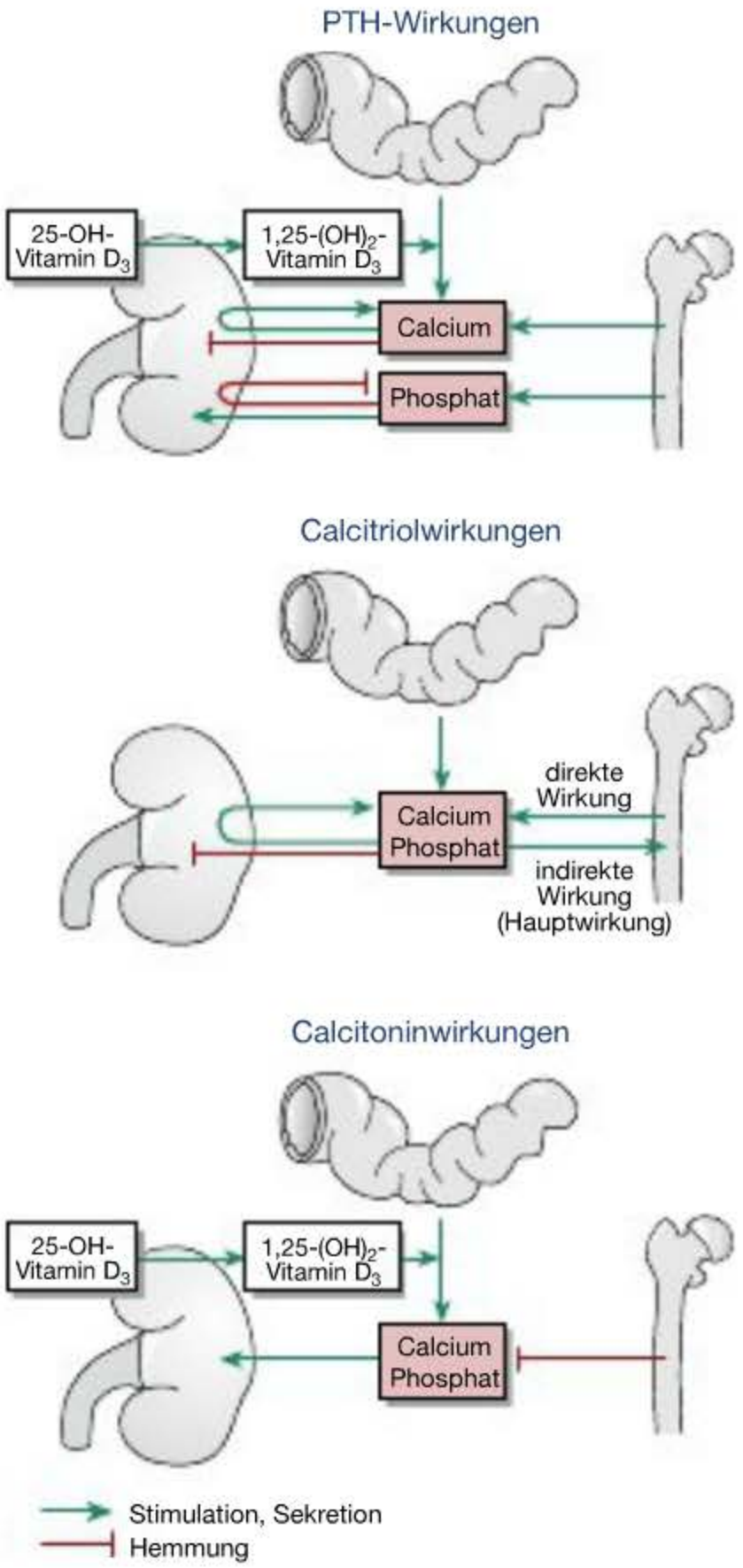


Abb. 18.39 Parathyrin, Calcitriol und Calcitonin mit ihren wichtigsten Wirkungen.
a Parathyrin fördert die Bereitstellung von Calcium. Die Wirkung auf den Darm ist indirekt und wird durch Calcitriol getragen, dessen Bildung in der Niere stimuliert wird.
b Calcitriol fördert die Mineralisierung des Knochens, indem es die $CaHPO_4$-Resorption in Darm und Niere fördert (indirekte Wirkung). Am Knochen selbst wirkt Calcitriol diesem Prozess scheinbar entgegen, da seine direkte Wirkung in einer Mobilisierung von $CaHPO_4$ besteht (direkte Wirkung). Dies tritt insbesondere bei zu hohen Spiegeln an Calcitriol auf.
c Calcitonin hemmt die Mobilisierung von Calcium und Phosphat. Über Stimulation der Calcitriolbildung kann es die enterale Resorption von $CaHPO_4$ fördern. In der Niere hemmt es die tubuläre Resorption von Phosphat und Calcium.

Parathyrin (Parathormon, PTH)

Struktur und Synthese

Parathyrin ist ein Peptidhormon und wird in den Nebenschilddrüsen, den Glandulae parathyreoideae, gebildet. Die biologisch aktive Form des Hormons besteht aus 84 Aminosäuren (AS) und entsteht durch enzymatische Spaltung aus Prä-Pro-PTH (115 AS) und Pro-PTH (90 AS). Für die volle biologische Wirksamkeit sind die ersten 34 AS verantwortlich (➤ Abb. 18.40).

Regulation der Sekretion

Regulation durch Calciumaktivität Die Sekretion von Parathyrin unterliegt einer negativen Rückkoppelung durch die extrazelluläre Calciumaktivität. Ein Absinken von Calcium be-

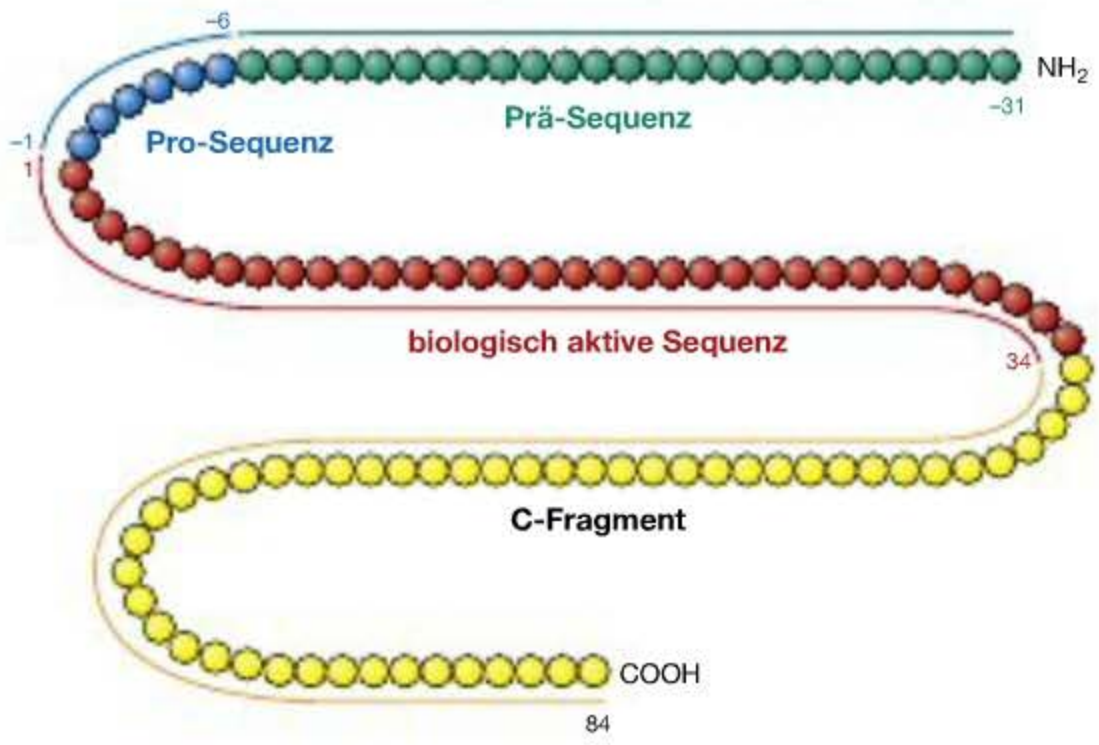


Abb. 18.40 Struktur des Parathyrins mit der Prä-Pro- und Proform. Das fertige Hormon (rote und gelbe Kette) entsteht durch proteolytische Spaltung aus Prä-Proparathyrin (gesamte Kette) und Proparathyrin (blaue, rote und gelbe Kette). Für die volle biologische Aktivität sind die ersten 34 Aminosäuren des Hormons verantwortlich (rote Kette).

wirkt eine vermehrte Ausschüttung von Parathyrin und umgekehrt. Der Sollwert für diesen Regelkreis liegt bei einer Calciumaktivität von ca. 1,3 mmol/l, eine maximale Ausschüttung wird bereits bei einem Absinken unter 1,12 mmol/l erzwungen (➢ Abb. 18.41).

Darüber hinaus wird auch die Transkription des Parathyrin-Gens durch niedrige Calciumspiegel (Hypokalzämie) gefördert, sodass einer länger anhaltenden Hypokalzämie durch vermehrte Bereitstellung von Parathyrin vorgebeugt wird. Umgekehrt unterdrücken hohe extrazelluläre Calciumkonzentrationen (Hyperkalzämie) wie auch ein erhöhter Vitamin-D-Spiegel die Transkription des Parathyrin-Gens, womit einer drohenden Hyperkalzämie vorgebeugt wird.

Zelluläre Mechanismen Die Zellen der Nebenschilddrüsen messen die extrazelluläre Calciumaktivität über einen eigenen G-Protein-gekoppelten Calciumrezeptor. Dieser vermittelt 2 gleichsinnige Wirkungen:

- Bindet der extrazelluläre Ligand, nämlich Calcium, an den Calciumrezeptor, wird einerseits weniger cAMP gebildet, andererseits erhöht sich die intrazelluläre Calciumkonzentration, weil IP_3 gebildet wird und sich Calciumkanäle in der Zellmembran öffnen. Dies unterdrückt die Exozytose der parathyrinhaltigen sekretorischen Vesikel. In dieser Hinsicht unterscheiden sich die Zellen der Nebenschilddrüsen fundamental von anderen sekretorischen Zellen, die üblicherweise ihren Vesikelinhalt durch Exozytose ausschütten, wenn das intrazelluläre Calcium ansteigt. Wahrscheinlich wird in den Zellen der Nebenschilddrüsen die Exozytose durch Mg^{2+}-Ionen gesteuert.
- Die Aktivierung des Calciumrezeptors führt auch dazu, dass die Zellteilung gehemmt wird. Je mehr Calcium also an den Calciumrezeptor bindet, umso stärker wird die Zellteilung gehemmt, und umgekehrt aktiviert eine chronische Hypokalzämie durch Wegfall dieser Hemmung die Zellteilung und führt zu einer Vergrößerung (Hyperplasie) der Nebenschilddrüsen.

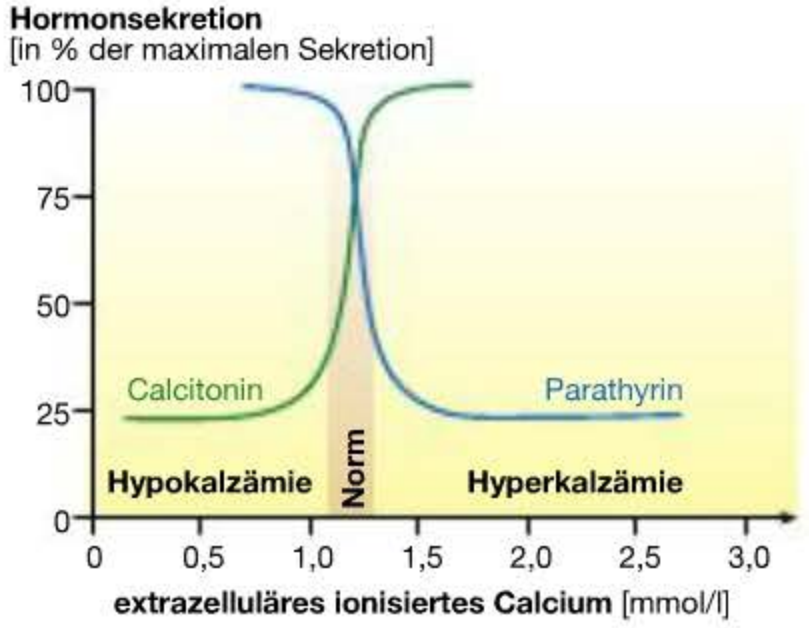


Abb. 18.41 Zusammenhang zwischen der Sekretion von Parathyrin bzw. Calcitonin und der extrazellulären Calciumaktivität, also der Konzentration an freiem, ionisiertem extrazellulärem Calcium. Durch die annähernd spiegelbildliche Abhängigkeit der jeweiligen Hormonsekretion von der extrazellulären Calciumaktivität wird diese in engen Schranken konstant gehalten.

Auch die Epithelzellen der Nierentubuli weisen Calciumrezeptoren auf. Durch sie bewirkt ein erhöhter Calciumspiegel eine verminderte Resorption von NaCl, Mg^{2+} und Ca^{2+} sowie eine herabgesetzte Wirksamkeit von ADH. An den proximalen Tubuli bremsen Calciumrezeptoren die Calcitriolsynthese. Die renalen Calciumrezeptoren erfüllen also die Rolle einer Notbremse bei drohender Hyperkalzämie.

Wirkungen

Rezeptoren Seine zellulären Wirkungen entfaltet Parathyrin durch Bindung an eigene (PTH-1- und PTH-2-)Rezeptoren. Während die physiologische Funktion des PTH-2-Rezeptors noch unbekannt ist, vermittelt der PTH-1-Rezeptor auch die Wirkungen von Parathyroid-Hormone-Related-Peptid (s. u.).

Steigerung der Calciumkonzentration Parathyrin erfüllt 2 wesentliche physiologische Funktionen (➤ Abb. 18.39): Es steigert die Konzentration von extrazellulärem Calcium und senkt die des Phosphats. Die Steigerung der extrazellulären Calciumkonzentration kommt zustande, indem:

- in erster Linie osteolytische Prozesse aktiviert werden und somit Calcium aus dem Knochen mobilisiert wird,
- die Calciumrückresorption an den dicken, aufsteigenden Teilen der Henle-Schleifen und den distalen Tubuli der Niere gefördert wird,
- in der Niere die Bildung von Calcitriol (1,25-Dihydroxycholecalciferol) durch Induktion der renalen 25(OH)D-1α-Hydroxylase gefördert wird (Calcitriol steigert die enterale und renale Calciumresorption).

Senkung der Phosphatkonzentration Calcium kann aus dem Knochen nur gemeinsam mit Phosphat mobilisiert werden. Dies birgt 2 Gefahren:

- Einerseits kann das Löslichkeitsprodukt von $[Ca^{2+}]\times[P_i]$ überschritten werden, was zum Ausfällen von Calciumphosphat im Plasma führen würde. Parathyrin entfaltet jedoch einen starken phosphaturischen Effekt, indem es in den proximalen Tubuli der Niere die Phosphatrückresorption hemmt. Dadurch wird ein Überschreiten des Löslichkeitsprodukts und somit ein Ausfällen des Salzes verhindert.
- Andererseits kann durch die Mobilisierung der alkalischen Knochensalze eine metabolische Alkalose entstehen. Dieser Gefahr begegnet Parathyrin jedoch, indem es den Na^+/H^+-Ionenaustauscher in den luminalen Membranen der proximalen Tubuli hemmt, was eine vermehrte Bicarbonatausscheidung zur Folge hat.

MERKE

Parathyrin steigert die Konzentration von extrazellulärem Calcium und senkt die des Phosphats.

Parathyrinüberschuss, Hyperparathyreoidismus

Primärer Hyperparathyreoidismus Eine primäre Überfunktion der Nebenschilddrüsen ist durch eine vermehrte Bildung von Parathyrin gekennzeichnet (primärer Hyperparathyreoidismus). Ursache ist meist ein benigner Tumor (Adenom) oder eine diffuse Vermehrung (Hyperplasie) der Nebenschilddrüsenzellen. Ca^{2+} wird verstärkt aus dem Knochen mobilisiert, die enterale Ca^{2+}-Resorption ist gesteigert, und es entsteht eine Hyperkalzämie. Durch die renalen Effekte von Parathyrin wird mehr P_i ausgeschieden, sodass eine Hypophosphatämie entsteht.

Klinik Primärer Hyperparathyreoidismus

Trotz der stimulierten Ca^{2+}-Resorption in der Niere ist die renale Ca^{2+}-Ausscheidung gesteigert, was die Bildung von Nierensteinen (Nephrolithiasis) oder eine Verkalkung des Nierengewebes (Nephrokalzinose) zur Folge haben kann. Durch die vermehrte Mobilisierung der Knochensalze verliert der Knochen an Festigkeit (Osteopenie, Osteoporose, Bildung von Knochenzysten, Frakturen). Schließlich kann die Hyperkalzämie zu Störungen an den erregbaren Zellen führen.

Sekundärer Hyperparathyreoidismus Zu einer vermehrten Sekretion von Parathyrin kommt es auch, wenn es eine chronische Hypokalzämie auszugleichen gilt (sekundärer Hyperparathyreoidismus). Die Hypokalzämie kann dabei durch eine Nierenfunktionsstörung (renale Form) oder als Folge einer verminderten enteralen Calciumresorption (intestinale Form) begründet sein. Langfristig führt die anhaltende Stimulation der Nebenschilddrüsen zu deren Hyperplasie.

Bei eingeschränkter Nierenfunktion (Niereninsuffizienz) kommt es zu einer mangelnden Phosphatausscheidung. Der dadurch erhöhte Plasmaphosphatspiegel bindet Ca^{2+} und führt somit zu einer Hypokalzämie. Diese wird zusätzlich durch eine verminderte Bildung von Calcitriol verschärft (Fehlen der renalen 25(OH)D-1α-Hydroxylase). Folge ist letztlich die vermehrte Ausschüttung von Parathyrin. Dessen Wirkung auf die Knochen führt jedoch zwangsläufig zu einem weiteren Ansteigen des Phosphats im Plasma, was wiederum ein Anheben der Calciumkonzentration unmöglich macht. Es resultieren eine Entmineralisierung der Knochen (renale Osteopathie) und Ausfällungen von $CaHPO_4$ in verschiedenen Geweben. Das klinische Bild ähnelt dem des primären Hyperparathyreoidismus. Die negative Rückkoppelung der Parathyrinsekretion ist beim sekundären Hyperparathyreoidismus erhalten.

Tertiärer Hyperparathyreoidismus Wenn ein sekundärer Hyperparathyreoidismus längere Zeit besteht, verlieren die Zellen der Nebenschilddrüsen die Empfindlichkeit für die hemmenden Signale, d. h., die Parathyrinproduktion verselbstständigt sich und bleibt selbst nach Beseitigung der Hypokalzämie bzw. Hyperphosphatämie noch erhöht (tertiärer Hyperparathyreoidismus). Eine solche Situation kann zur operativen Entfernung der Nebenschilddrüsen zwingen.

Parathyrinmangel, Hypoparathyreoidismus

Ursache ist in den meisten Fällen eine Zerstörung oder Entfernung der Nebenschilddrüsen (Operation, Bestrahlung). Selten sind angeborene Defekte mit Bildung von inaktivem Parathyrin oder eine Gain-of-Function-Mutation des Calciumrezeptors. Beim sog. Pseudohypoparathyreoidismus sind die Zielzellen des Parathyrins für dessen Wirkung unempfindlich.

Folgen der fehlenden Hormonwirkung sind eine herabgesetzte Calcitriolbildung, eine geringe intestinale Calciumresorption bei ungebremster renaler Ausscheidung und verminderter Freisetzung aus dem Knochen. Es resultiert eine erniedrigte Konzentration an Calcium bei erhöhtem Phosphat.

Klinik Hypoparathyreoidismus

Klinisch ist die neuromuskuläre Erregbarkeit gestört. Die Behandlung erfolgt wirkungsvoll durch Gabe von Vitamin D.

Parathyroid-Hormone-Related-Peptid (PTHrp)

Struktur und Synthese

Das mit dem Parathyrin verwandte PTHrp gehört zu einer Familie von Proteinhormonen, die von zahlreichen Zellen und Geweben des Körpers, insbesondere auch von verschiedenen Tumoren, produziert werden. In der Fetalzeit wird PTHrp auch von den Nebenschilddrüsen sowie von der Plazenta gebildet.

Das PTHrp-Gen codiert eine Vorläufersequenz, deren primäres Transkript durch alternatives Spleißen zur Bildung von 3 ähnlichen Proteinen führt. Die N-terminalen Enden dieser Hormone weisen deutliche Homologie zum N-terminalen Ende von Parathyrin auf, 8 der ersten 13 Aminosäuren sind sogar identisch. Durch proteolytische Spaltung entstehen aus den ursprünglichen Proteinen 3 unterschiedliche Peptide:

- das N-terminale PTHrp1-36 (homolog zu Parathyrin),
- das Peptid der Mittelregion PTHrp38-94 (oder 38-95 oder 38-101),
- das C-terminale PTHrp107-139 (auch Osteostatin genannt, weil es die Osteoklasten hemmt).

Wirkungen

Rezeptoren PTHrp bindet wie Parathyrin an den PTH-1-Rezeptor (nicht jedoch an den PTH-2-Rezeptor). Der Rezeptor aktiviert über G-Proteine die Adenylatcyclase und cAMP-Synthese.

Calciumhaushalt PTHrp entfaltet seine Wirkungen überwiegend parakrin. Zu diesen gehört die Stimulation des Calciumtransports in Epithelien:

- In der Plazenta steuert das Peptid der Mittelregion den aktiven fetomaternalen Calciumtransport.
- Über die Milchgangsepithelien der Brustdrüsen reguliert es den Calciumgehalt der Milch. Es erfüllt somit eine essenzielle Aufgabe für die fetale und postpartale Skelettentwicklung.
- In der Niere hemmt es wie Parathyrin die Calciumausscheidung, stimuliert aber im Gegensatz zu diesem nicht die renale 25(OH)D-1α-Hydroxylase-Aktivität. Eine Hyperkalzämie, die durch eine Überproduktion von PTHrp hervorgerufen wird, ist daher nicht wie beim Hyperparathyreoidismus von erhöhten Calcitriolspiegeln begleitet.

Wachstumsfaktor PTHrp erfüllt wichtige Funktionen als Wachstumsfaktor. Vor allem an Knorpelzellen fördert es die Zellteilung und hemmt deren Apoptose und Differenzierung, bis die extrazelluläre Matrix ausreichend kalzifiziert ist.

Weitere Wirkungen An der glatten Muskulatur des Gastrointestinaltrakts, des Uterus, der Harnblase und der Gefäße wirkt PTHrp relaxierend. In den Langerhans-Inseln kann PTHrp zu einer Vermehrung der β-Zellen führen, was einen Insulinüberschuss und eine Hypoglykämie zur Folge haben kann. Schließlich scheint PTHrp noch für die Haar- und Zahnentwicklung und für das Überleben von Neuronen im ZNS notwendig zu sein.

Calcitriol (Vitamin-D-Hormon, 1,25-Dihydroxycholecalciferol)

Struktur und Synthese

Calcitriol ist ein Steroidhormon, es ist die biologisch aktive Form des Cholecalciferols (Vitamin D_3) bzw. des Ergocalciferols (Vitamin D_2). Beide Formen werden mit der Nahrung zugeführt, jedoch wird Cholecalciferol auch endogen aus seinem Vorläufer 7-Dehydrocholesterin gebildet.

Cholecalciferolsynthese Cholecalciferol wird in den Keratozyten der Haut unter der Einwirkung von UV-Licht gebildet. Vitamin D ist also kein echtes Vitamin, da es im Körper selbst gebildet werden kann und damit unabhängig von der alimentären Zufuhr keine Mangelerscheinungen auftreten, wenn die Haut adäquat der Sonne ausgesetzt wird. Cholecalciferol wird in der Leber durch die 25-Hydroxylase zu 25-Hydroxycholecalciferol (Calcidiol) und dieses wiederum in der Niere durch die 1α-Hydroxylase zum biologisch aktiven 1,25-Dihydroxycholecalciferol (Calcitriol) hydroxyliert.

Transport im Plasma Im Blut werden die lipophilen Formen der Calciferolsteroide an Vitamin-D-bindende Transportproteine (DBP, Transcalciferin) gebunden. Während 25-Hydroxycholecalciferol eine Halbwertszeit von etwa 15 Tagen hat, beträgt die des 1,25-Dihydroxycholecalciferols nur wenige Stunden (➤ Abb. 18.42, ➤ Tab. 18.3).

Regulation der Sekretion

Die Hormonsynthese wird in erster Linie durch die Aktivität der renalen 1α-Hydroxylase reguliert. Dabei stimulieren Parathyrin, Östrogene, ein erniedrigter Calcium- und Phosphatspiegel unabhängig voneinander die Calcitriolsynthese. Sehr hohe Parathyrinspiegel wirken hingegen hemmend. Calcitriol selbst hemmt jedoch die Transkription des 1α-Hydroxylase-Gens.

Wirkungen

Calcitriol steht im Dienste des Knochenstoffwechsels und einer normalen Knochenentwicklung (s. a. ➤ Kap. 4.1).

Zelluläre Mechanismen An seinen Zielzellen dissoziiert Calcitriol von Transcalciferin, passiert die Zell- und Kernmembran und bindet an den Vitamin-D-Rezeptor, welcher sodann mit dem Retinolsäure-X-Rezeptor (RXR) ein Heterodimer bildet. Der Ligand-Rezeptoren-Komplex bindet an die DNA und stimuliert oder hemmt gemeinsam mit Kofaktoren die Transkription verschiedener Gene.

Calciumresorption im Duodenum Die Calciumresorption im Duodenum wird entscheidend durch Calcium-bindendes Protein (Kalbindin) bewerkstelligt, dessen Bildung in den Epithelzellen des Darms durch Calcitriol stimuliert wird. Darüber hinaus stimuliert es eine Reihe anderer calciumtransportierender Einrichtungen, welche die Calciumresorption fördern, wie Calciumkanäle und Na^+/Ca^{2+}-Austauscher. Dies geschieht teilweise durch nichtgenomische Effekte des Hormons.

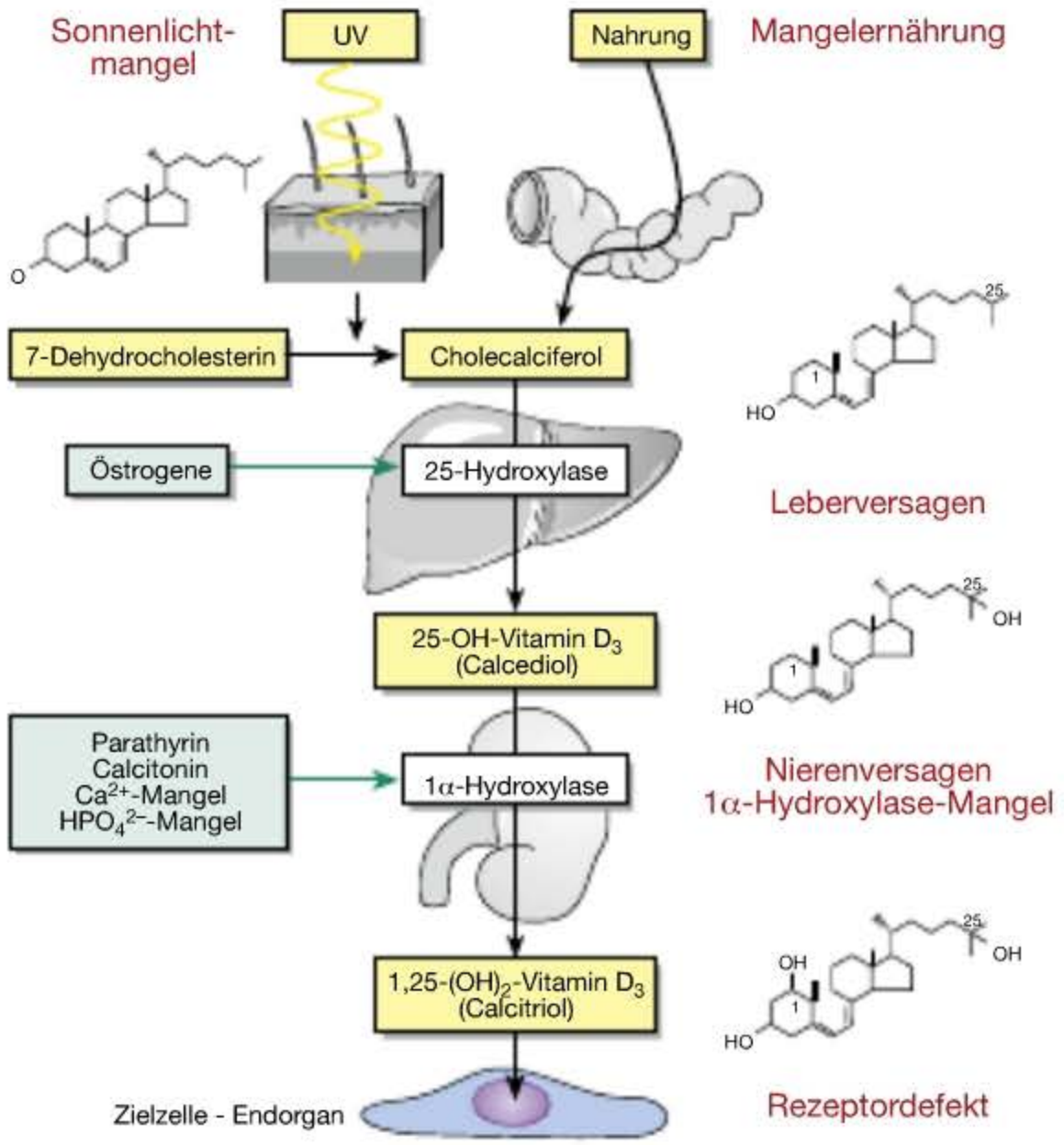


Abb. 18.42 Calcitriolsynthese. Cholecalciferol wird unter UV-Einwirkung in der Haut gebildet und mit der Nahrung zugeführt. In der Leber entsteht durch die Wirkung der 25-Hydroxylase 25-Hydroxycholecalciferol (Calcidiol) und in der Niere durch die 1α-Hydroxylase das biologisch aktive 1,25-Dihydroxycholecalciferol (Calcitriol). Die Synthese wird durch stimulierende Faktoren (grüne Pfeile) angeregt und ist unter pathologischen Bedingungen (rot) gehemmt.

Knochen Calcitriol reguliert die Bildung von Proteinen der Knochenmatrix, fördert die Expression von TGF-β, Osteocalcin und alkalischer Phosphatase und hemmt die Kollagen-Typ-I-Synthese. Die direkten Wirkungen von Calcitriol am Knochen stehen in scheinbarem Widerspruch zu seiner „Aufgabe" der Knochenmineralisierung, da es hier synergistisch mit Parathyrin die Knochenresorption fördert. Wahrscheinlich dient dieser Effekt Knochenumbauprozessen.

Weitere Wirkungen Im Knochenmark hemmt es die Bildung von Zytokinen durch Megakaryozyten und ist auf diese Weise in die Regulation der Hämatopoese involviert (Anämie bei Vitamin-D-Mangel). Es wirkt immunmodulatorisch (Hemmung der Proliferation von T- und B-Lymphozyten und Unterdrückung der Zytokinbildung), hemmt die Proliferation von Keratinozyten (Behandlung der Psoriasis) und ist für die Reifung der Haarfollikel wichtig (Alopezie bei fehlenden Calcitriolrezeptoren).

MERKE

Die wichtigste Wirkung von Calcitriol besteht in der Stimulation der enteralen und renalen Calcium-, aber auch Phosphat- und Magnesiumresorption. Es hebt den Calcium- und Phosphatspiegel im Plasma und schafft so indirekt die wichtigste Voraussetzung für die Mineralisierung des Knochens.

Calcitriolmangel

Erworbene Ursachen Eine verminderte Calcitriolbildung kann durch Störungen auf allen Ebenen der Hormonbildung begründet sein (➤ Abb. 18.42). Zu einem Mangel an Cholecalciferol kommt es bei einer verminderten alimentären Zufuhr von Vitamin D_3 bei anhaltend ungenügender Sonnenlichteinwirkung auf die Haut, aber auch bei gestörter Hormonresorption im Darm. Lebererkrankungen (z. B. Leberzirrhose) und manche Medikamente können die 25-Hydroxylierung von Calciferol in der Leber stören. Häufigste Ursache ist jedoch ein chronisches Nierenversagen (Niereninsuffizienz): Der Untergang der proximalen Tubuli führt zu einem Mangel an 1α-Hydroxylase, die zudem noch durch die steigenden Phosphatspiegel und den Hyperparathyreoidismus gehemmt wird.

Angeborene Ursachen Neben diesen erworbenen Ursachen kann auch ein angeborener Defekt der 1α-Hydroxylase oder der Calcitriolrezeptoren zu mangelnder Bildung bzw. Wirksamkeit des Hormons führen (Pseudo-Vitamin-D-Mangel-Rachitis Typ 1 bzw. 2).

MERKE

Häufigste Ursache für eine verminderte Calcitriolbildung ist ein chronisches Nierenversagen.

Klinik Rachitis, Osteomalazie

Der Mangel an Calcitriol führt zur sog. englischen Krankheit, die im Kindesalter als Rachitis, im Erwachsenenalter als Osteomalazie bezeichnet wird. Die klinischen Befunde sind im Calcium- und Phosphatmangel begründet und lassen sich als Folge der unzureichenden Knochenmineralisierung erklären. Bei der Rachitis ist zudem die Organisation der Wachstumsfuge gestört. Folgen sind Knochendeformitäten (Caput quadratum, weiche Fontanellen, Glockenthorax, „rachitischer Rosenkranz" an der Knochen-Knorpel-Grenze der Rippen, betonte Ausbildung eines Kartenherzbeckens, O-Beine). Bei der Rachitis entwickeln sich diese Veränderungen rasch und führen zu Gedeihstörungen und Minderwuchs. Schmerzen und Gehstörungen resultieren. Die Hypokalzämie bewirkt zusätzlich eine Muskelschwäche, bisweilen treten Muskelkrämpfe (Tetanie) auf.

Calcitriolüberschuss

Dieser ist ausschließlich die Folge einer übermäßigen Zufuhr von Vitamin D und führt durch hohe Calcium- und Phosphatkonzentrationen zu Weichteil-, Organ- und Gefäßverkalkungen und daraus resultierenden Schädigungen.

Calcitonin

Struktur und Synthese

Calcitonin ist ein Peptid, das aus 32 Aminosäuren besteht. Sowohl Calcitonin als auch sein naher Verwandter Calcitonin-Gene-Related-Peptid (CGRP) werden vom gleichen Gen abgeschrieben. Durch unterschiedliche posttranskriptionelle Weiterverarbeitung entstehen 2 verschiedene Hormone: In den C-Zellen der Schilddrüse (aber auch in Lunge, Thymus, ZNS und Nebennierenmark) entsteht Calcitonin, in neuroendokrinen Zellen des ZNS entsteht CGRP, ein vasodilatatorisches Neuropeptid.

Regulation der Sekretion

Die Calcitoninausschüttung wird vor allem durch eine kurzfristige Hyperkalzämie ausgelöst (➔ Abb. 18.41). Bleibt der Calciumspiegel über längere Zeit erhöht, kommt es jedoch zum Calcitonin-Escape: Die Calcitoninsekretion geht zurück, und die Zielzellen werden für das Hormon unempfindlich.

Des Weiteren wird die Hormonausschüttung durch Gastrin, Cholecystokinin und Glucagon, also nach Nahrungsaufnahme, sowie durch Östrogene und während der Laktation stimuliert.

Wirkungen

Knochen Calcitonin entfaltet seine Hauptwirkung im Knochen, indem es die Osteoklastentätigkeit hemmt und damit die Mobilisierung von Calcium und Phosphat unterdrückt (➔ Abb. 18.39). Scheinbar paradox ist der Effekt, dass Calcitonin die Osteoklasten einerseits hemmt, andererseits aber von der hemmenden Wirkung hohen extrazellulären Calciums befreit (ein Mechanismus, durch den Osteoklasten nach erfolgter Knochenresorption abgeschaltet werden). Dieser Effekt steht jedoch im Dienste einer Feinregulation der Osteoklastentätigkeit.

Vor allem während der Schwangerschaft und der Stillperiode, wenn also der hohe Calciumbedarf des Kindes zu decken ist, ohne gleichzeitig die mütterlichen Knochen zu entmineralisieren, kommt dem Hormon eine wichtige Bedeutung zu. Es ist also für die Mineralisierung des fetalen und kindlichen Skeletts wichtig.

Gastrointestinaltrakt Im Gastrointestinaltrakt unterdrückt es die Magentätigkeit und die Freisetzung der Pankreasenzyme, wodurch die Resorption von Calcium zwar verzögert, dessen Verlust durch zu rasche Anflutung und renale Ausscheidung jedoch vorgebeugt wird. Über Stimulation der Calcitriolbildung kann Calcitonin die enterale Resorption von $CaHPO_4$ fördern.

Niere In der Niere hemmt es die tubuläre Resorption von Phosphat und Calcium. Aus diesen Wirkungen sollte eine Senkung des Plasmacalciums resultieren.

Die physiologische Bedeutung von Calcitonin als Regulator der Plasmacalciumkonzentration scheint jedoch von untergeordneter Bedeutung zu sein, da weder ein Hormonmangel (nach operativer Entfernung der Schilddrüse) zu Hyperkalzämie noch ein Hormonüberschuss (bei Karzinom der C-Zellen) zu Hypokalzämie oder verstärkter Knochenmineralisierung (Osteopetrosis) führt. Dennoch spielt Calcitonin eine wichtige physiologische Rolle im Knochenmetabolismus (s. o.).

18.2.10 Hormone des Fettgewebes: Leptin

Das Fettgewebe ist nicht nur Fettspeicherorgan, sondern auch Zielgewebe (für Insulin, Catecholamine, GH, Glucagon, T_3) und Bildungsort für Hormone, Hormonvorläufer und Transmitter wie Leptin, Resistin, TNFα, Angiotensinogen, AT-II oder Prostaglandine (s. a. ➔ Kap. 14.3.1 und 14.3.2).

Synthese und Sekretion

Leptin ist das Produkt des ob-(obese-)Gens. Das Protein hat 167 Aminosäuren und wird in Adipozyten gebildet, insbesondere in denen des subkutanen Fettgewebes und während Phasen aktiver Lipogenese. Die Sekretion erfolgt pulsatil 3–4-mal pro Tag mit einem Gipfel um Mitternacht. Der Plasmaleptinspiegel ist streng proportional zur Fettgewebsmasse und zum BMI: Je höher die Fettgewebsmasse, desto höher ist auch die Plasmaleptinkonzentration (➔ Kap. 14.3.2).

Leptin wird auch in der Plazenta und den Parietalzellen des Magens gebildet.

Regulation der Sekretion

Die Leptinsynthese und -sekretion werden durch die Größe bzw. den Gehalt der Adipozyten an Triglyceriden gesteuert. Sie werden durch Fasten gehemmt, wodurch Hunger ausgelöst wird. Die Transkription des ob-Gens steht außerdem unter der Kontrolle von TNFα, Cortisol, Insulin, Adrenalin, Interleukin-1 und GH. Seine Ausschüttung ist auch bei Kälteanpassung und bei Entzündungen herabgesetzt.

Wirkungen

Rezeptoren Die Wirkungen werden durch Leptinrezeptoren (ob-Rezeptoren) vermittelt, von denen es 2 unterschiedlich große Formen gibt. Sie sind mit den Zytokinrezeptoren verwandt.

Regulation des Körpergewichts Leptin kommt eine zentrale Rolle für die Regulation des Körpergewichts und des Energiehaushalts zu (➔ Kap. 14.1). Es passt die Nahrungsaufnahme und den Energieverbrauch an die Energiereserven an. Leptin hemmt die Nahrungsaufnahme und stimuliert die Synthese des mitochondrialen Entkopplerproteins, wodurch der Energieverbrauch gesteigert wird. Es wird über die Blut-Hirn-Schranke aufgenommen und wirkt in erster Linie im Hypothalamus durch komplexe Vermittlung über weitere Neuropeptide wie Neuropeptid Y, MSH, Galanin, CRH, MSH und GLP-1. Des Weiteren reduziert es die periphere Wirksamkeit von Insulin und hemmt durch Aktivierung von Kaliumkanälen die Insulinsekretion in den β-Zellen des Pankreas.

Weitere Wirkungen Leptin hat auch Auswirkungen auf die Reproduktionsfähigkeit, die Funktion von Lymphozyten, den Knochenaufbau und die Angiogenese.

Klinik Adipositas

Bei Adipositas sind die Plasmaleptinspiegel erhöht, aber Leptin kann seine anorektische Wirkung nicht entfalten. Wahrscheinlich besteht eine verminderte Sensibilität gegenüber Leptin im Sinne einer Leptinresistenz. Sehr selten ist fehlende Leptinbildung die Ursache einer Adipositas (➔ Kap. 14.3.1).

ZUSAMMENFASSUNG

Hormone sind chemische Signalmoleküle, welche die Leistungen der Zellen, Organe und Gewebe aufeinander abstimmen und den aktuellen Bedürfnissen des Gesamtorganismus anpassen. Das endokrine System (➔ Abb. 18.43) ist gemeinsam mit dem Nervensystem und dem Immunsystem Teil eines Kommunikations- und Regulationsnetzwerkes.

Organisation des endokrinen Systems

Hormone werden von speziellen Zellen gebildet, sezerniert und im Blut und/oder in anderen Körperflüssigkeiten zu ihren Zielzellen transportiert. Die hormonproduzierenden Zellen können in Form eines Organs als endokrine Drüse oder in diffuser Verteilung als Bestandteil verschiedener Organe oder Gewebe organisiert sein:

- Klassisches endokrines System: In den klassischen Hormondrüsen (Adenohypophyse, Schilddrüse, Epithelkörperchen, Nebennierenrinde, Nebennierenmark, Bauchspeicheldrüse, Eierstöcke und Hoden) werden glanduläre Hormone gebildet.
- Diffuses endokrines System: In Organen wie Darm, Herz, Lunge, Leber, Nieren, Haut, Fettgewebe und Nervensystem werden aglanduläre Hormone synthetisiert. Es gibt fließende Übergänge zu den Mediatoren, Transmittern, Zytokinen und Wachstumsfaktoren.

Signalübertragung

Die Zielzellen des Hormons können auf verschiedenen Wegen erreicht werden:

- endokrine Signalübertragung: Die Zielzellen werden durch Transport über die Blutbahn erreicht,
- parakrine Signalübertragung: Die Zielzellen werden durch Diffusion erreicht,
- autokrine Signalübertragung: Die hormonproduzierende Zelle ist selbst Zielzelle des von ihr synthetisierten Hormons.

Chemische Natur der Hormone

Hormone können nach ihrer chemischen Natur eingeteilt werden in:

- Protein- und Peptidhormone,
- Steroidhormone und
- Aminosäureabkömmlinge.

Löslichkeit der Hormone

Nach ihrer Löslichkeit in Wasser bzw. Fett unterscheidet man hydrophile und lipophile Hormone. Protein- und Peptidhormone sind hydrophil, Steroidhormone und Tyrosinabkömmlinge hingegen überwiegend lipophil. Die Löslichkeit bestimmt die biologischen Eigenschaften der Hormone mit.

Transportproteine

Lipophile Hormone benötigen für den Transport im Blut Transportproteine, welche wesentlich die Halbwertszeit eines Hormons beeinflussen. Nur freies, nicht gebundenes Hormon ist biologisch aktiv.

Regelkreise, negative Rückkoppelung und endokrine Achse

Synthese und Sekretion der Hormone unterliegen der Kontrolle durch komplexe Regelkreise. Der Bedarf an Hormon wird durch den aktuellen Wert (Istwert) der zu regulierenden Größe (meist ein Stoffwechselparameter) vorgegeben. Weicht der Istwert von einem vorgegebenen Sollwert ab, wird dies an die endokrine Drüse rückgemeldet (negative Rückkoppelung), die daraufhin die Freisetzung ihres Hormons so verändert (steigert oder verringert), dass sich der zu regulierende Stoffwechselparameter wieder seinem Sollwert annähert. Die Regulation vieler Hormone erfolgt in Form von endokrinen Achsen. Dies sind hierarchisch angeordnete Regelkreise, die überwiegend auf dem Prinzip der negativen Rückkoppelung beruhen.

Rezeptoren

Hormone binden an ihren Zielzellen an spezifische Rezeptoren, wodurch die spezifischen Zellantworten ausgelöst werden. Führt die Bindung des Hormons an den Rezeptor zur Auslösung einer spezifischen Zellantwort, so wird er als Agonist bezeichnet. Antagonisten blockieren Hormonrezeptoren.

Nach der Lokalisation der Rezeptoren unterscheidet man:

- Membranrezeptoren, die in 4 Klassen eingeteilt werden: G-Protein-gekoppelte Rezeptoren, enzymgekoppelte Rezeptoren, ionenkanalgekoppelte Rezeptoren und Rezeptoren für Transportproteine.
- Intrazelluläre Rezeptoren: Sie können im Zytoplasma (zytoplasmatische Typ-1-Rezeptoren) oder im Zellkern (nukleäre Typ-2-Rezeptoren) lokalisiert sein.

Intrazelluläre Signaltransduktion und Second-Messenger-Systeme

Durch die Rezeptorbindung wird eine Kaskade von Effektormechanismen ausgelöst, die zum zellulären Effekt führen (intrazelluläre Sig-

naltransduktion). Meist leiten Second Messenger die Signale intrazellulär weiter.
Membranrezeptoren wirken über:
- G-Protein-gekoppelte Second-Messenger-Systeme; dazu gehören a) Adenylatcyclase – cAMP – Proteinkinase A (PKA), b) IP_3 – Ca^{2+} – DAG und Proteinkinase C (PKC) und c) Lipidabbauprodukte und Eicosanoide,
- enzymgekoppelte Rezeptorsysteme; dazu gehören a) Rezeptor-Tyrosinkinasen und die mitogenaktivierte Proteinkinasenkaskade (MAPK-Kaskade), b) der Phosphatidylinositol-3-Kinase(PI-3-K)-Signaltransduktionsweg, c) Tyrosinkinase-gekoppelte Rezeptorsysteme, d) Serin-Threonin-Kinase-Rezeptorsysteme, e) Guanylatcyclase-gekoppelte Rezeptoren, cGMP, Proteinkinase G (PKG) und Stickstoffmonoxid (NO),
- Ionenkanalgekoppelte Rezeptoren: Sie sind selbst Bestandteil eines Ionenkanals und steuern direkt dessen Öffnung,
- Rezeptoren für Transportproteine: Sie üben selbst keine Signalweiterleitungsfunktion aus, vermitteln jedoch die endozytotische Aufnahme des an den Rezeptor gebundenen Hormons.

Intrazelluläre Rezeptoren fungieren als ligandengesteuerte Transkriptionsfaktoren.

Hypothalamisch-hypophysäres System

Hypothalamus und Hypophyse bilden eine funktionelle Systemeinheit zur Integration des Nervensystems und des endokrinen Systems. Die Regulation der hypothalamisch-hypophysären Hormone ist in Form von endokrinen Achsen organisiert. Die Hypophyse besteht aus der
- Neurohypophyse mit dem Hypophysenhinterlappen (HHL) und der
- Adenohypophyse mit dem Hypophysenvorderlappen (HVL).

Der Hypothalamus bildet:
- ADH und Oxytocin, die durch axonalen Transport in den HHL gelangen und dort in das Blut freigesetzt werden,
- Releasing- und Inhibiting-Hormone: Sie steuern die Bildung und Freisetzung der Hormone des Hypophysenvorderlappens und gelangen über das Blut durch ein hypophysäres Portalgefäßsystem in den HVL. Es sind dies a) Corticotropin-Releasing-Hormon (CRH), das ACTH steuert, b) Thyrotropin-Releasing-Hormon (TRH), das TSH steuert, c) Gonadotropin-Releasing-Hormon (GnRH), das FSH und LH steuert, d) Growth-Hormone-Releasing-Hormon (GHRH) und Growth-Hormone-(Release-)Inhibiting-Hormon (GHRIH, GHIH, Somatostatin), die GH steuern,
- Dopamin und VIP: Sie wirken als Prolactin-Inhibiting-Hormon (PIH) und als Prolactin-Releasing-Hormon.

Die Adenohypophyse bildet und setzt folgende Hormone frei:
- glandotrope Hormone, die die Funktion peripherer Hormondrüsen regulieren: ACTH, TSH, FSH und LH,
- nichtglandotrope Hormone, die direkt auf die peripheren Zielzellen einwirken: GH, Prolactin und MSH.

Hormone der Neurohypophyse

Wichtigste Stimuli für die **ADH**-Ausschüttung sind ein Anstieg der Plasmaosmolarität und Hypovolämie. ADH fördert im Sammelrohr der Niere die Wasserresorption und wirkt antidiuretisch. Es löst Durst aus, wirkt vasokonstriktorisch und fördert die ACTH-Sekretion. ADH-Mangel führt zu Diabetes insipidus, inadäquate ADH-Sekretion zu Hypoosmolarität und Hyponatriämie. **Oxytocin** bewirkt Uteruskontraktionen (Wehen) bei der Geburt und fördert die Milchejektion beim Stillen.

Hormone der Adenohypophyse

GH steht unter stimulierender und hemmender hypothalamischer Kontrolle und wirkt zum Teil unter Vermittlung von IGF-1. GH/IGF-1 haben bedeutsame Auswirkungen auf das Längenwachstum und sind für das normale Knochenwachstum unverzichtbar. Im Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsel wirkt GH/IGF-1 insulinantagonistisch, im Proteinstoffwechsel insulinsynergistisch. Mangel an GH/IGF-1 führt im Kindesalter zu Zwergwuchs, ein Überschuss hingegen zu Gigantismus. Im Erwachsenenalter entwickelt sich bei GH-Überschuss das Bild der Akromegalie. **Prolactin** fördert Wachstum und Differenzierung der Brustdrüsen und der Milchgänge, bereitet während der Schwangerschaft diese auf die bevorstehende Laktationsphase vor, in der es dann die Bildung und Sekretion der Muttermilch fördert. Prolactin hemmt die GnRH-Sekretion und unterdrückt die Freisetzung der Gonadotropine.

Hormone der Schilddrüse

Thyroxin (T_4) und Trijodthyronin (T_3) werden in den Follikeln der Schilddrüse gebildet und in Form von Thyreoglobulin gespeichert. Zu ihrer Synthese wird Jod benötigt. Bildung und Freisetzung werden durch TRH und TSH stimuliert und unterliegen einer negativen Rückkoppelung. Im Plasma werden T_3 und T_4 an Transportproteine gebunden. Durch Dejodinasen wird T_4 zum wirksameren T_3 konvertiert. Die Hormone wirken auf alle Zellen im Körper und sind für die normale körperliche und geistige Entwicklung unverzichtbar. Sie steigern Grundumsatz, Wärmeproduktion und O_2-Verbrauch und haben vielfältige Wirkungen auf Stoffwechsel und Organfunktionen. Mangel (Hypothyreose) und Überschuss (Hyperthyreose) an T_3 und T_4 führen zu Erkrankungen mit breit gefächerter Symptomatik.

Hormone der Nebennierenrinden (NNR)

In den NNR werden gebildet:
- In der Zona fasciculata: Glucocorticosteroide; wichtigster Vertreter ist Cortisol,
- in der Zona glomerulosa: Mineralocorticosteroide; wichtigster Vertreter ist Aldosteron,
- in der Zona reticularis: Androgene.

Die Synthese von **Cortisol** steht unter hypothalamisch-hypophysärer Kontrolle. ACTH wird gemeinsam mit anderen Hormonen in der Hypophyse aus dem Vorläuferprotein Prä-Proopiomelanocortin gebildet. Seine Bildung wird durch CRH kontrolliert. Cortisol wird im Plasma an Transportproteine gebunden. Es wirkt an zahlreichen Organen und Geweben und dient in erster Linie als Stresshormon. Mineralocorticosteroide regulieren den Salz- und Wasserhaushalt. Die Synthese von **Aldosteron** wird durch Angiotensin II und Kalium reguliert. Wichtigster Regelkreis ist das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System. Aldosteron ist eines der wichtigsten Hormone zur Regulation des Elektrolythaushalts, der Volumenhomöostase und des Blutdrucks. Es bewirkt eine vermehrte Resorption von Na^+-Ionen bei gleichzeitig vermehrter Sekretion von K^+-, Mg^{2+}- und H^+-Ionen. Die wichtigsten Zielgewebe für Aldosteron sind der distale Tubulus und die kortikalen Sammelrohre der Niere.

Natriuretische Peptide

Zu ihnen zählen das A-Typ(atriale)-natriuretische Peptid (ANP), Urodilatin, das B-Typ(Brain)-natriuretische Peptid (BNP), das C-Typ-natriuretische-Peptid (CNP) und Adrenomedullin. ANP und BNP werden durch Dehnung der Herzvorhöfe bei Hypervolämie ausgeschüttet. Urodilatin wird in der Niere gebildet. Die Hauptwirkung dieser Peptide besteht in der Förderung der renalen Natriumausscheidung.

Hormone der Bauchspeicheldrüse

Den Pankreashormonen kommt entscheidende Bedeutung im Management des Kohlenhydrat-, Fett- und Proteinstoffwechsels zu. In den Langerhans-Inseln des Pankreas werden gebildet:
- in den α-Zellen: Glucagon,
- in den β-Zellen: Insulin,
- in den δ-Zellen Somatostatin und
- in den PP-Zellen (F-Zellen) pankreatisches Polypeptid.

Die Aufgabe von **Insulin** besteht in der Speicherung der energiereichen Substrate. Es ist das einzige Hormon mit einer effektiven, den Blutzucker senkenden Wirkung. In der Leber stimuliert Insulin die Glykogensynthese, hemmt die Glykogenolyse, fördert die Glykolyse und hemmt die Gluconeogenese. Es reduziert die hepatische Glucoseproduktion. In den Muskelzellen stimuliert es die Aufnahme von Glucose, fördert die Glykogensynthese und hemmt die Glykogenolyse. Im Fettgewebe fördert es die Aufnahme von freien Fettsäuren sowie von Glucose und stimuliert die Synthese und Speicherung von Triglyceriden. Insulin wirkt anabol, indem es die zelluläre Aufnahme von Aminosäuren und die Proteinsynthese stimuliert und die Proteolyse hemmt. Außerdem aktiviert es die Na^+-K^+-ATPase und andere Ionentransporter. Insulinmangel führt zu Hyperglykämie und Insulinüberschuss zu Hypoglykämie. Diabetes mellitus ist durch absoluten oder relativen Insulinmangel verursacht. **Glucagon** bewirkt die Mobilisierung der energiereichen Substrate. Seine Wirkungen sind größtenteils denen des Insulins entgegengesetzt. In der Leber stimuliert es Glykogenolyse und Gluconeogenese und hemmt Glykogensynthese und Glykolyse, wodurch Glucose bereitgestellt wird. Es fördert die β-Oxidation der freien Fettsäuren, die Bildung von Ketonkörpern und von VLDL. Im Fettgewebe fördert es die Lipolyse.

Hormone, die den Calcium- und Phosphathaushalt regulieren

Der Calcium- und Phosphathaushalt wird wesentlich durch Parathyrin, PTHrp, Calcitriol (Vitamin-D-Hormon) und Calcitonin gesteuert. **Parathyrin** (PTH) wird in den Glandulae parathyreoideae gebildet. Es steigert die Konzentration des Calciums und senkt die des Phosphats. Maßgebliche Regelgröße ist die extrazelluläre Calciumaktivität, die über eigene Calciumrezeptoren gemessen wird. PTH mobilisiert Calciumphosphat aus dem Knochen und fördert die renale Resorption von Calcium, während es die von Phosphat hemmt. PTH stimuliert auch die Bildung von Calcitriol. **Parathyroid-Hormone-Related-Peptid (PTHrp)** ist für die fetale und frühkindliche Skelettentwicklung wichtig. **Calcitriol** (Vitamin-D-Hormon, 1,25-Dihydroxycholecalciferol) ist ein Steroidhormon, das gemeinsam von Haut, Leber und Nieren gebildet wird. Die wichtigste Wirkung von Calcitriol besteht in der Stimulation der enteralen und renalen Calcium-, aber auch Phosphat- und Magnesiumresorption. Es hebt den Calcium- und Phosphatspiegel im Plasma und schafft so indirekt die wichtigste Voraussetzung für die Mineralisierung des Knochens. Calcitriolmangel führt zu Rachitis bzw. Osteomalazie. **Calcitonin** hemmt die Entmineralisierung des Knochens durch Unterdrückung der Osteoklastentätigkeit.

Hormone des Fettgewebes

Leptin wird in Adipozyten gebildet und wirkt in erster Linie im Hypothalamus. Der Plasmaleptinspiegel ist streng proportional zu Fettgewebsmasse und BMI. Leptin kommt eine zentrale Rolle für die Regulation des Körpergewichts und des Energiehaushalts zu. Es passt die Nahrungsaufnahme und den Energieverbrauch den Energiereserven an, hemmt die Nahrungsaufnahme und steigert den Energieverbrauch. Bei Adipositas sind zwar die Plasmaleptinspiegel erhöht, aber Leptin kann seine anorektische Wirkung nicht entfalten.

Hormonelle Störungen

Störungen können klinisch unter dem Bild einer übermäßigen oder mangelnden Hormonwirkung in Erscheinung treten. Grundsätzlich können sie alle Ebenen des endokrinen Systems betreffen: Synthese, Sekretion, Transport, Metabolisierung, Wirkung am Rezeptor und die intrazelluläre Signalweiterleitung. Ursachen für eine **Hormonüberfunktion** können sein:

- Überproduktion durch die Hormondrüse selbst (autonomes Adenom) oder durch einen hormonproduzierenden Tumor (paraneoplastische Hormonproduktion),
- vermehrte exogene Hormonzufuhr (Medikamente),
- mangelnde Inaktivierung oder Ausscheidung des Hormons (Leber- oder Niereninsuffizienz),
- Mangel an Transportprotein,
- Mangel an antagonistisch wirkenden Hormonen,
- Autoantikörper, welche die Hormonrezeptoren stimulieren,
- Gain-of-Function-Mutationen des Hormonrezeptors oder
- Gain-of-Function-Mutationen von intrazellulären Signaltransduktionsmolekülen, die zu permanenter Zellaktivierung führen.

Ursache für einen **Hormonmangel** kann ein quantitativer Mangel oder eine fehlende Wirksamkeit des Hormons sein. Gründe hierfür sind:

- verminderte oder fehlende Produktion durch die Hormondrüse (Zerstörung durch Tumor, autoimmune Prozesse, Entzündung oder Ischämie),
- fehlende Sekretion oder falscher Sekretionsrhythmus,
- fehlende Aktivierung bzw. Konversion unreifer Vorstufen,
- übermäßige Inaktivierung bzw. Ausscheidung des Hormons,
- Überwiegen antagonistisch wirkender Hormone,
- Autoantikörper, welche die Bindung des Hormons an die Rezeptoren verhindern,
- Loss-of-Function-Mutationen im Rezeptorgen, die zur Expression funktionsuntüchtiger Rezeptoren führen, oder
- Störungen der intrazellulären Signaltransduktion, die Zielzellen für das Hormon unempfindlich machen.

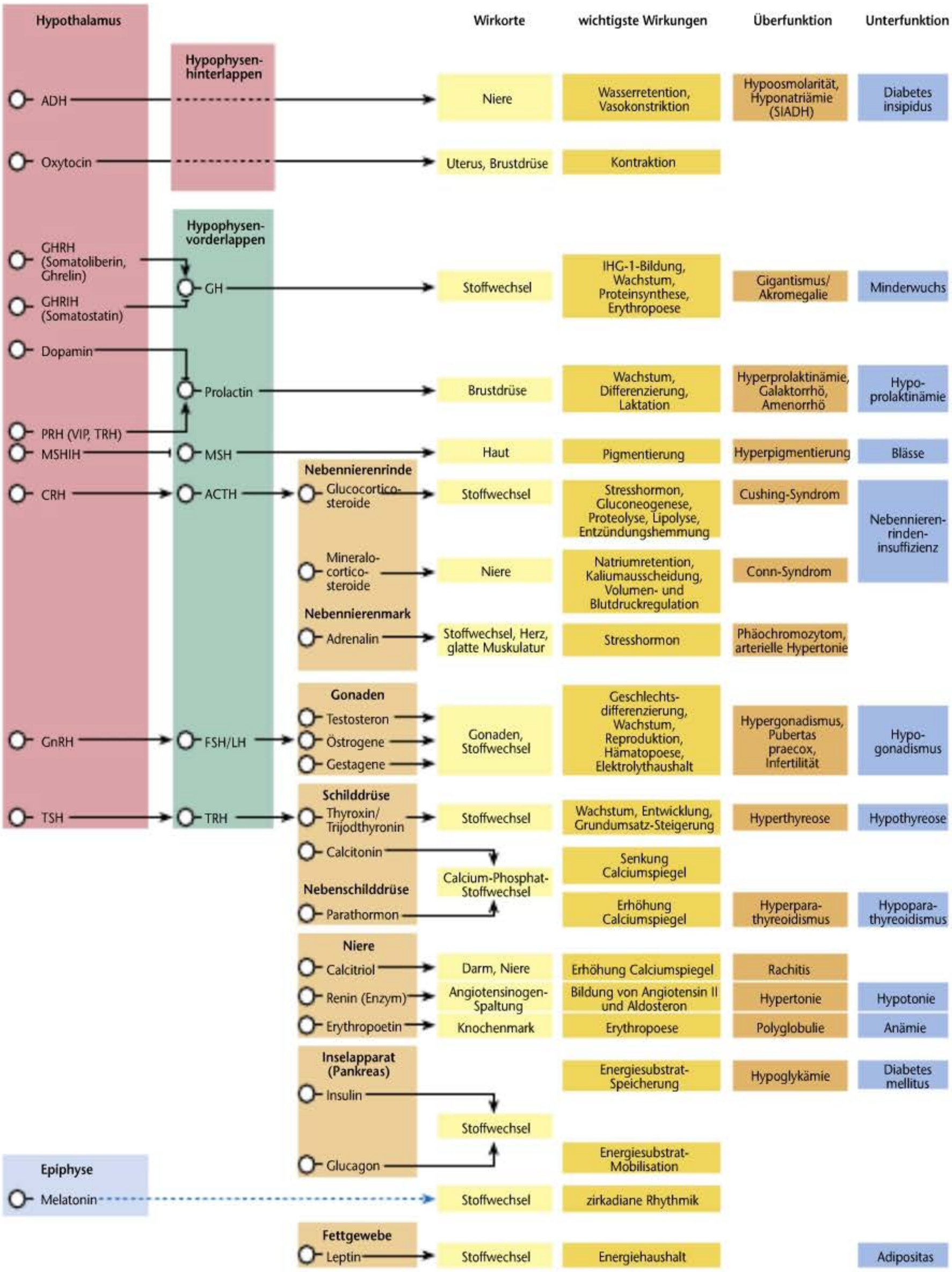


Abb. 18.43 Zusammenstellung der endokrinen Teilsysteme [18.1].

Fragen

1 Beschreiben Sie das Funktionsprinzip eines hormonellen Regelkreises.
Denken Sie bei der Beantwortung an:
- Regelgröße, Istwert, Sollwert, Regelbreite, Stellglieder,
- Kontrolle durch Rückkoppelung,
- modifizierende Einflüsse,
- endokrine Achse.

2 Welche Hormonrezeptoren gibt es?
Denken Sie bei der Beantwortung an:
- Membranrezeptoren: G-Protein-gekoppelte Rezeptoren, enzymgekoppelte Rezeptoren, ionenkanalgekoppelte Rezeptoren,
- intrazelluläre Rezeptoren: zytoplasmatische Rezeptoren, intranukleäre Rezeptoren.

3 Beschreiben Sie Aufbau und Funktion der Hypophyse sowie die Hormone, die von ihr gebildet werden.
Denken Sie bei der Beantwortung an:
- Neurohypophyse und HHL: ADH und Oxytocin,
- Adenohypophyse und HVL: ACTH, TSH, FSH, LH, PRL, GH, (MSH),
- Kontrolle durch Releasing- und Inhibiting-Hormone,
- Kontrolle durch Rückkoppelung,
- glandotrope und nichtglandotrope Hormone,
- hypophysären Portalkreislauf.

4 Welche Wirkungen hat das Wachstumshormon, und wie wird es reguliert?
Denken Sie bei der Beantwortung an:
- Bildung in somatotropen Zellen des HVL, Kontrolle durch GHRH, GHRIH und Ghrelin,
- Stimulation der Ausschüttung durch Hypoglykämie, Aminosäuren, Stress u. a.,
- Hemmung der Ausschüttung durch Hyperglykämie, Erhöhung der freien Fettsäuren und Mangel an Aminosäuren,
- Wirkung teils durch Vermittlung von IGF-1,
- Wirkung auf Skelettwachstum (Längenwachstum),
- Wirkung auf Stoffwechsel (insulinantagonistische und insulinsynergistische Wirkungen),
- Auswirkungen von GH-Überschuss und GH-Mangel (Gigantismus, Akromegalie, Zwergwuchs).

5 Welche Wirkungen hat ADH, und wie wird es reguliert?
Denken Sie bei der Beantwortung an:
- Bildung im Hypothalamus, Ausschüttung im HHL,
- Stimulation der Ausschüttung durch Zunahme der Plasmaosmolarität und/oder Abnahme des Plasmavolumens,
- Förderung der Wasserresorption in den Sammelrohren (Aquaporin-Einbau), Auslösung von Durst, Vasokonstriktion,
- Förderung der ACTH-Ausschüttung,
- Diabetes insipidus.

6 Wie werden die Schilddrüsenhormone gebildet, welche Wirkungen haben sie, und wie werden sie reguliert?
Denken Sie bei der Beantwortung an:
- Bildung in den Thyreozyten der Follikel, Bedeutung von Jod, Speicherung als Thyreoglobulin (Kolloid),
- Kontrolle durch TRH – TSH, negative Rückkoppelung, Halbwertszeit,
- Wirkungen auf körperliche und geistige Entwicklung,
- Wirkungen auf Energiehaushalt und Metabolismus,
- Wirkungen auf Blut, Herz-Kreislauf-System und vegetatives NS,
- Auswirkungen von Mangel und Überschuss.

7 Welche Wirkungen haben Mineralocorticosteroide, und wie werden sie reguliert?
Denken Sie bei der Beantwortung an:
- Aldosteron, Bildung in Zona glomerulosa der NNR,
- Ausschüttung durch AT-II und Kalium,
- Kontrolle durch RAAS,
- Wirkungen auf Salz- und Volumenhaushalt, Förderung der Natriumresorption und Kaliumsekretion.

8 Welche Wirkungen haben Glucocorticosteroide, und wie werden sie reguliert?
Denken Sie bei der Beantwortung an:
- Cortisol, Bildung in Zona fasciculata,
- Kontrolle durch CRH – ACTH, negative Rückkoppelung, zirkadiane Rhythmik,
- Freisetzung durch Stress,
- Bindung an Transcortin,
- Wirkungen auf Stoffwechsel: Mobilisierung der Energiespeicher,
- Wirkungen auf Blut und Immunsystem: entzündungshemmend und immunsuppressiv,
- andere Wirkungen: Bindegewebe, Knochen, Herz-Kreislauf-System, andere Hormonsysteme,
- Folgen der Überproduktion (Cushing-Syndrom), Folgen des Mangels (NNR-Insuffizienz).

9 Welche Wirkungen hat Insulin, wie wird es gebildet und reguliert?
Denken Sie bei der Beantwortung an:
- Bildung in den β-Zellen des Pankreas, A- und B-Kette, C-Peptid,
- Steuerung der Insulinsekretion: metabolische Kopplung, modulierende Faktoren, Inkretine,
- Wirkungen auf Kohlenhydratstoffwechsel: Glykogensynthese, Glykogenolyse, Glykolyse, Gluconeogenese,
- Wirkungen auf Fettstoffwechsel: Lipogenese und Lipolyse, Ketogenese,
- Wirkungen auf Proteinstoffwechsel: Proteinsynthese,
- andere Wirkungen: Ionentransport, Kaliumhaushalt, Zellwachstum,
- Folgen von Insulinmangel: Diabetes mellitus.

10 Welche Hormone regulieren den Calcium- und Phosphathaushalt, wie wirken sie, und wie werden sie reguliert?
Denken Sie bei der Beantwortung an:

- Parathyrin: Bildung in Nebenschilddrüsen, Regulation durch extrazelluläre Calciumaktivität, erhöht extrazelluläres Calcium durch Mobilisierung aus dem Knochen, fördert die renale Calciumresorption und Phosphatausscheidung, fördert die Calcitriolsynthese,
- PTHrp: Bildung in vielen Geweben, wichtig für fetale und postpartale Skelettentwicklung,
- Calcitriol: Bildung in Kooperation von Haut, Leber und Niere, erhöht Calcium durch Stimulation der enteralen und renalen Calciumresorption, wichtig für normale Knochenentwicklung,
- Calcitonin: Bildung in C-Zellen der Schilddrüse, Ausschüttung durch Hyperkalzämie, hemmt im Knochen die Mobilisierung und in der Niere die Rückresorption von Calcium und Phosphat, wichtig für fetale und kindliche Knochenentwicklung.

193 IMPP-Fragen

KAPITEL

19 Leistung

K. Benndorf

19.1 Begriffsbestimmungen 770

19.2 Körperliche Leistung 770
19.2.1 Kurzfristige Anpassung – maximale Leistung . . 770
19.2.2 Mittelfristige Anpassung – Ausdauerleistung . . 772
19.2.3 Langfristige Anpassung – Änderung der Leistungsfähigkeit 774

19.3 Geistige Tätigkeit 777

19.4 Bewertung der Leistung 778

19.5 Doping 778

Kasuistik

Paul ist 46 Jahre alt und führt ein sehr geregeltes Leben. Er steht um 6.15 Uhr auf, frühstückt, fährt mit dem Auto ins Büro, liest nach der Arbeit bis zum Abendbrot, sieht fern und geht schlafen. Er isst in Maßen, raucht nicht und trinkt nur wenig Alkohol. Bei einer Körpergröße von 1,78 m und einer Körpermasse von 73 kg liegt sein Body-Mass-Index mit 23 im Normbereich. Da Paul weiß, dass ihm dieser Wert eine günstige Lebenserwartung beschert, achtet er auf sein Gewicht.

Beim Treppensteigen bemerkt Paul jedoch mehr und mehr, dass seine gleichaltrigen Kollegen wesentlich weniger beansprucht werden. Er beschließt deshalb, seine Fitness zu verbessern, und meldet sich im Fitnessstudio an. Zuerst sollen Arme und Oberkörper gestylt werden. Beim Bizepstraining steigt er deshalb gleich mit den schweren Gewichten ein. Sein Ehrgeiz treibt ihn bei jeder Übungsserie an die Leistungsgrenze. Plötzlich sticht es im linken Bizeps ganz fürchterlich. Nur nichts anmerken lassen. Da der linke Arm nun nicht mehr zu gebrauchen ist, schließt Paul ein Ausdauertraining auf dem Fahrradergometer an, schließlich kann man dabei den lädierten Arm gut schonen. Bei 125 W kommt Paul schon gehörig außer Puste – macht nichts. Nach 2 Minuten bei 150 W freut er sich, was doch noch geht, fast wie früher. Wenig später sticht es jetzt auch am Herz – und Paul bricht zusammen.

Der herbeigerufene Arzt vermutet einen Herzinfarkt, und der Fitnessnachmittag endet mit einer Blaulichtfahrt in die Klinik. Dort wird nicht nur der Herzinfarkt nachgewiesen – zusätzlich findet man einen beträchtlichen Muskelfaserriss im linken Bizeps. Vom behandelnden Arzt hört Paul schließlich, dass physische Belastung und Belastbarkeit in hohem Maße vom Trainingszustand abhängen, auch beim Gesunden. Sehr bald werde ein gezieltes, auf wissenschaftlichen Kenntnissen basierendes Training folgen, zuerst einmal für das Herz, nach Abheilung des Faserrisses auch für den Bizeps. Und für jedes weitere Training empfehle er ihm dringend, führende leistungs- und sportphysiologische Erkenntnisse zu beachten.

Zur Orientierung

Gesundheit ist an ein bestimmtes Maß körperlicher Aktivität gebunden. Wird dieses Maß unter- oder überschritten, resultiert daraus Krankheit. So führt ein Mangel an Bewegung recht rasch zu einem beträchtlichen Abbau der nicht mehr beanspruchten Muskulatur und steigert langfristig das Risiko, am Herz-Kreislauf-System zu erkranken. Ein Übermaß körperlicher Aktivität kann z. B. zu einem Faserriss eines Muskels oder einer Sehne führen. Das genannte Maß hängt dabei von der Menge regelmäßiger Aktivität ab: Innerhalb eines weiten Bereichs sinkt die Leistungsfähigkeit des Körpers bei reduzierter und steigt bei erhöhter regelmäßiger Aktivität.

Neben der körperlichen zählt auch geistige Aktivität zu den Leistungen eines Menschen. Körperliche und geistige Tätigkeit können nicht voneinander losgelöst betrachtet werden. Körperliche Höchstleistungen sind z. B. nur möglich, wenn sich ein Sportler hinreichend mental auf den Wettkampf eingestellt hat. Umgekehrt führt die heute zunehmende Menge geistiger bei abnehmender körperlicher Arbeit nicht selten zu mentaler Überlastung und Bewegungsmangel und dadurch zu zahlreichen körperlichen und mentalen Beschwerden, die sich nur mit „Fitnesstraining“ erfolgreich therapieren lassen. Nicht zuletzt deshalb sollte ein Arzt wissen, welches Leistungsvermögen ein Patient in seiner aktuellen Lebenssituation hat und wie man dieses messen und verbessern kann.

19.1 Begriffsbestimmungen

Generell versteht man unter der **Leistung** eines physikalischen Vorgangs die pro Zeitintervall in eine andere Energieform umgesetzte Arbeit. Die Einheit der Leistung ist Watt (W). Es gilt 1 W = 1 J/s. Das Verhältnis aus erbrachter und aufgewendeter Arbeit heißt **Wirkungsgrad.** Die für die Leistung aufgewendete Energie entspricht dem **Leistungsumsatz.**

Die Leistung eines Menschen umfasst mehr als die Umwandlung von Energie pro Zeit. Allgemeiner ist sie das Resultat einer körperlichen oder geistigen Tätigkeit bei der Lösung einer Aufgabe, die selbst- oder fremdbestimmt sein kann.

Leistungsfähigkeit Man bezeichnet die Güte, mit der eine anstehende Aufgabe gelöst werden kann, als Leistungsfähigkeit. Eine Determinante der Leistungsfähigkeit eines Menschen ist sein Körperaufbau. Er wird wesentlich von den genetischen Anlagen, der Ernährung und dem Grad der Funktionstüchtigkeit der benötigten Körpersysteme bestimmt.

MERKE

Leistung im physikalischen Sinn ist Arbeit pro Zeit. Die Leistung eines Menschen ist das Resultat einer körperlichen oder geistigen Tätigkeit bei der Lösung einer Aufgabe. Leistungsfähigkeit ist die Güte, mit der eine Aufgabe erfüllt werden kann.

Leistungsbereiche Die Leistung eines Menschen lässt sich in 4 Bereiche einteilen:

- die automatisierten Leistungen,
- die physiologische Leistungsbereitschaft,
- die gewöhnlichen Einsatzreserven,
- die autonom geschützten Reserven.

Die ersten beiden Bereiche (< 15% bzw. 16–35% der absoluten Leistungsfähigkeit) erfordern nur geringe bis mittlere Willensanstrengungen. Zur Mobilisierung der gewöhnlichen Einsatzreserven (35–65%) sind starke Willenskräfte notwendig. Die autonom geschützten Reserven (65–100%) können durch den Einsatz der normalen Willenskräfte nicht angetastet werden. Sie sind nur im Affekt oder durch Pharmaka erreichbar (Doping). Außer vom Trainingszustand hängt die Leistungsfähigkeit von tageszeitlichen Schwankungen ab. In einer zirkadianen Rhythmik erreicht sie Maxima morgens zwischen 6 und 8 Uhr sowie abends zwischen 18 und 20 Uhr. Die niedrigste Leistungsfähigkeit besteht um 3 Uhr nachts.

Die einem Menschen gestellte Aufgabe bezeichnet man als **Belastung.** Sie kann sowohl physischer als auch psychischer Art sein. Stellt sich der Mensch der Belastung, erbringt er eine Leistung. Die Leistung, die ein Mensch ohne gesundheitliches Risiko erbringen kann, ist die **Belastbarkeit.** Bei der Lösung der Aufgabe reagiert der Mensch entsprechend seiner Leistungsfähigkeit, indem er bestimmte physische und psychische Mechanismen aktiviert.

Beanspruchung Stets fließt aber nur ein Teil der mobilisierten Energie in die Lösung der gestellten Aufgabe. Ein anderer, nicht unbeträchtlicher Teil muss für Veränderungen im Körper selbst bereitgestellt werden. Diese Beanspruchung ist aufgrund der sehr verschiedenen Leistungsfähigkeit interindividuell sehr unterschiedlich, d. h., durch die gleiche Leistung können 2 Menschen unterschiedlich stark beansprucht werden.

Ermüdung Durch verschiedenartige Begrenzungen kann der Körper seine Leistung nicht konstant halten. Die resultierende Abnahme der Leistungsfähigkeit nennen wir Ermüdung.

MERKE

Belastung = die gestellte Aufgabe bzw. geforderte Leistung, Belastbarkeit = Leistung, die ohne gesundheitliches Risiko erbracht werden kann, Beanspruchung = durch Belastung bedingte individuelle Veränderungen im Körper.

19.2 Körperliche Leistung

Eine essenzielle Fähigkeit jeden Lebens bei der Auseinandersetzung mit der Umwelt ist seine Anpassung. Dabei reagieren die Zelle oder der Organismus, indem sie bestimmte Funktionen herauf- oder herunterregulieren, im längerfristigen Bereich mit einem strukturellen Umbau. Ziel ist immer, die Lebensfunktion unter veränderten Umweltbedingungen optimal aufrechtzuerhalten.

Der Begriff „Leistungsfähigkeit" bezieht sich immer auf die mögliche Steigerung der Leistung im Vergleich zu der Leistung unter Ruhebedingungen (Homöostase). Da genau dies das Trainingsziel in zahlreichen Sportarten ist, stehen sportliche Übungen häufig im Mittelpunkt leistungsphysiologischer Betrachtungen.

19.2.1 Kurzfristige Anpassung – maximale Leistung

Bereits sehr kurze körperliche Anstrengungen lassen sich als eine Anpassung des Körpers an eine erhöhte Anforderung durch die Umwelt verstehen. Im Tierreich sind solche Anstrengungen z. B. bei einem Kampf zwischen Jäger und Beute notwendig. Beim Menschen kommen sie heute meist in anderer, sportlicher Form vor, wenn jemand z. B. beim Gewichtheben eine maximale Kraft oder beim Speerwerfen eine maximale Schnellkraft entwickelt.

Anaerobe Muskeltätigkeit

Die erforderliche Energie für die Belastungen höherer Intensität kann nur anaerob gewonnen werden. Der sofort verfügbare Energiespeicher ATP liegt im Zytosol der Muskelzelle in einer Konzentration von ca. 5 mmol/l vor und reicht bei maximalen Kontraktionen für nur 2–4 Sekunden aus (➤ Abb. 19.1a). ATP wird dabei in ADP gespalten. Über die von der Creatinkinase katalysierte Reaktion

(1) Creatinphosphat + ADP → Creatin + ATP

kann für 20–30 Sekunden die ATP-Konzentration auf auch für starke Kontraktionen ausreichendem Niveau gehalten werden. Gefolgt wird diese Phase von der lactatproduzierenden anaeroben Glykolyse:

(2) Glucose → 2 ATP + Lactat

Dieser Vorgang läuft ebenfalls im Zytosol ab. Die anaerobe Glykolyse kann als Substrat nur Glucose bzw. Glykogen verstoffwechseln. Die Ausbeute der anaeroben Glykolyse ist niedrig und beträgt pro Mol Glucose nur 2 Mol ATP. Die Lactatbildung führt zu einer metabolischen Azidose. Lactat wird über die Gluconeogenese in der Leber und über den Citratzyklus im Herzmuskel verstoffwechselt. Während der ersten 7 Sekunden der Kontraktion wird noch kein Lactat produziert.

Kurzzeitleistungen

Der Mensch kann seine Muskeln mit maximaler Kraft bis zu etwa 20 Sekunden kontrahieren und damit sehr hohe Leistungen entwickeln. Wegen des Substratmangels tritt dann zunehmend eine physische **Ermüdung** ein. Nach wiederholter Entwicklung maximaler Kraft und unzureichender Erholung setzt **Erschöpfung** ein, was schließlich zum Abbruch der Arbeit führt.

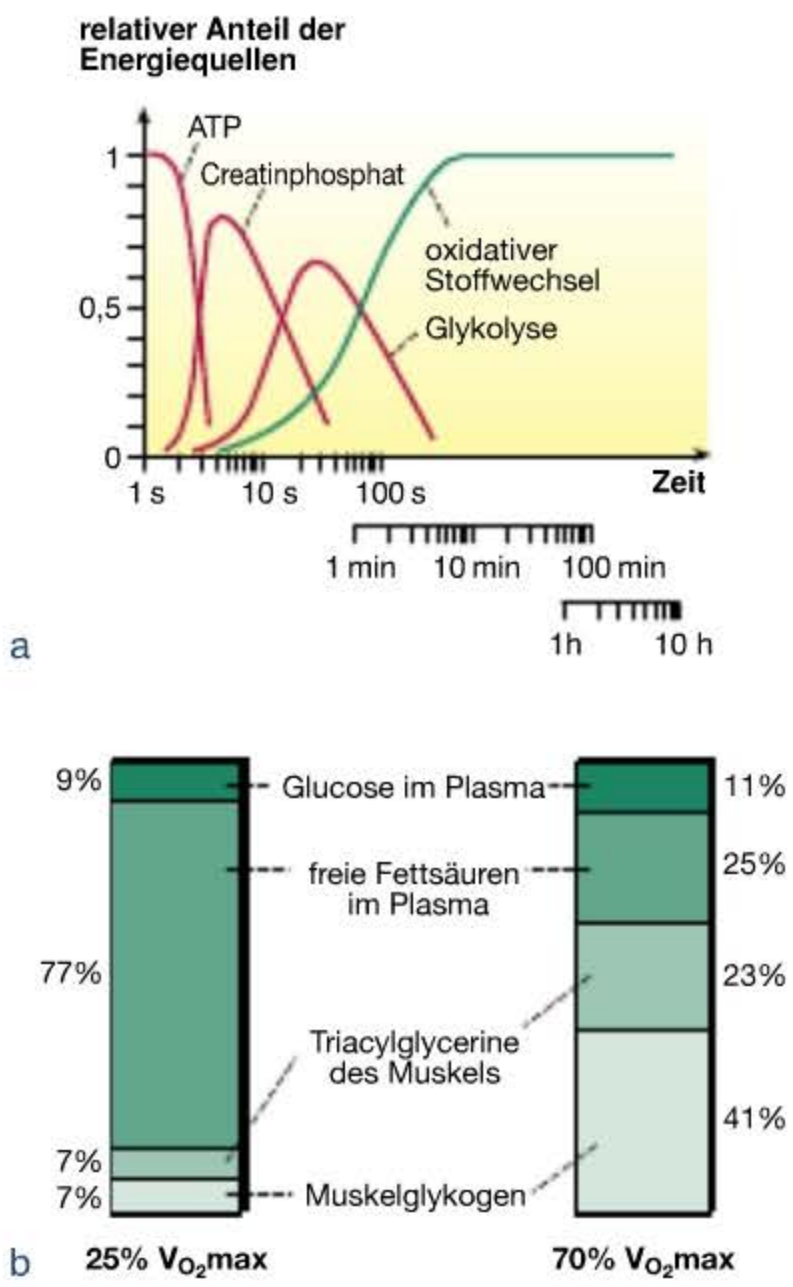


Abb. 19.1 Energiequellen bei fortgesetzter Arbeit.
a Relativer Anteil anaerober Energiequellen (rote Kurven) und der summarischen aeroben Energiequellen (grüne Kurve) als Funktion der Zeit.
b Anteil aerober Energiequellen bei 25% und 70% der maximalen Sauerstoffaufnahme.

Eine allgemeine Definition des Begriffs „Kraft" ist schwierig, da die Arten der Kraft, der Muskelanspannung und der erzeugten Arbeit sehr verschieden sind. Man kann 3 Arten von Kraft unterscheiden (s. a. ➤ Kap. 4.2.2):

- **Maximalkraft:** Hierunter versteht man die maximal mögliche willkürliche Kraftentwicklung eines Nerv-Muskel-Systems. Die Maximalkraft kann **statisch** oder **dynamisch** sein, d. h., sie wird entweder gegen einen unüberwindlichen Widerstand oder während einer Bewegung entwickelt. Die statische Maximalkraft übertrifft dabei die dynamische Maximalkraft. Wesentliche Determinanten der Maximalkraft sind der physiologische Muskelquerschnitt sowie der Grad intra- und intermuskulärer Koordination.
- **Schnellkraft:** Hierunter versteht man die Fähigkeit des Nerv-Muskel-Systems, gegen eine Kraft eine hohe Bewegungsgeschwindigkeit zu entwickeln. Die Gegenkraft kann dabei auch von der beschleunigten trägen Masse des zu bewegenden Körperteils dominiert sein. Bewegungsgeschwindigkeit und Maximalkraft korrelieren umso mehr, je größer die Last ist. Die Schnellkraft wird wesentlich bestimmt vom Muskelquerschnitt, von der Kontraktionsgeschwindigkeit der motorischen Einheiten der FF-Fasern **(Explosivkraft)** und der Zahl der bei Kontraktionsbeginn gleichzeitig einsetzbaren motorischen Einheiten **(Startkraft).** Bei einer niedrigen Last dominiert die Startkraft (Tischtennis), bei höheren Lasten die Explosivkraft (Kugelstoß) und bei höchsten Lasten die Maximalkraft (Gewichtheben).
- **Kraftausdauer:** Jede Entwicklung von Kraft hat einen zeitlichen Aspekt in dem Sinne, dass eine bestimmte Kraft nur über eine bestimmte Zeit aufrechterhalten werden kann. Je kleiner die Kraft ist, desto länger kann diese aufrechterhalten werden. Zunehmend kann die benötigte Energie dann auch aerob gewonnen werden (➤ Abb. 19.1).

Kraft und Schnelligkeit bestimmter Nerv-Muskel-Systeme entscheiden bei sehr vielen Sportarten, die kurzzeitige Belastungen erfordern, über die individuelle Leistungsfähigkeit. Von großer Bedeutung sind aber auch die Koordination und die Beweglichkeit. Der Wirkungsgrad kurzfristig erbrachter sportlicher Leistungen liegt häufig unter dem durchschnittlichen Wirkungsgrad der Muskulatur von 25%. Der menschliche Körper ist nämlich für spezielle sportliche Bewegungsabläufe a priori nicht vorgesehen. Um kurzfristige Leistungen zu verbessern, ist eine optimierte Technik (vor allem Koordination) wichtiger als bei Ausdauersportarten.

Kurzzeitleistungen mit einer Dauer von 40–50 Sekunden benötigen als Energiequelle zusätzlich die anaerobe Glykolyse, jedoch kaum aerob produziertes ATP (➤ Abb. 19.1). Typische sportliche Disziplinen in diesem Zeitbereich sind der 400-Meter-Lauf und die 100-Meter-Schwimmstrecke.

19.2.2 Mittelfristige Anpassung – Ausdauerleistung

MERKE

Allgemein kann man Ausdauer auch als Widerstandsfähigkeit gegen Ermüdung definieren.

Mittelfristig (Minuten bis Stunden) passt sich der Körper an veränderte Umweltbedingungen an, indem die oxidative Phosphorylierung gesteigert wird. Dazu muss ausreichend Sauerstoff zum Gewebe hin- und Kohlendioxid vom Gewebe wegtransportiert werden. Im Vordergrund der mittelfristigen Anpassungsmechanismen steht deshalb neben der veränderten Energiebereitstellung die Umstellung von Atmung und Kreislauf.

Sauerstoffbedarf und Energiegewinnung

MERKE

Die Ausbeute der aeroben Energiegewinnung ist mit 36 Mol ATP pro Mol Glucose wesentlich höher als die der anaeroben Glykolyse, die lediglich 2 Mol ATP pro Mol Glucose beträgt.

Zur aeroben Energiebereitstellung tragen als Energiespeicher Fett und Glykogen bei, deren Energie durch oxidative Phosphorylierung gewonnen wird. Die im Muskel befindlichen Energiespeicher müssen jedoch relativ rasch durch Aufnahme von Glucose aus dem Blut wieder aufgefüllt werden. Im Bedarfsfall wird ferner Glucose durch eine gesteigerte Glykogenolyse in der Leber zur Verfügung gestellt. Falls verfügbar, kann auch Glucose aus dem Darm aufgenommen und dem Muskel zugeführt werden, was bei Belastungen im Leistungssport genutzt wird, wenn diese deutlich länger als 2 Stunden dauern. Eine im Wesentlichen stabile Glucosekonzentration im Blut hat für den Körper insgesamt wegen der zu versorgenden Nervenzellen des Gehirns hohe Priorität. Die Verbrennung von Fetten zur Energiegewinnung ist in starkem Maße abhängig von der Dauer der Belastung, der Art der Arbeit und der eingesetzten Muskeln (rot, rosa, weiß) und vom Trainingszustand: Bei einer leichten Belastung mit z. B. 25% der maximalen Sauerstoffaufnahme sind freie Fettsäuren das wesentliche Substrat, während bei einer starken Belastung mit z. B. 70% der maximalen Sauerstoffaufnahme neben freien Fettsäuren auch Triacylglycerine und vor allem Muskelglykogen nennenswert verbrannt werden (➤ Abb. 19.1b). Die zur Gewichtsabnahme häufig erwünschte Fettverbrennung wird durch einen besseren Trainingszustand optimiert.

Theoretisch kann die aerobe Energiegewinnung unendlich lang aufrechterhalten werden, allerdings lässt sich dabei nur ein kleiner Anteil der maximal möglichen Kraft erreichen. Die Dauerleistungsgrenze liegt für dynamische Arbeit (Wechsel zwischen Kontraktion und Erschlaffung) bei 15% und für statische Arbeit (isometrische Kontraktion) je nach Anteil der langsamen Muskelfasern bei 5–10% (➤ Abb. 19.2). Der höhere Prozentsatz bei dynamischer Arbeit erklärt sich daraus, dass der stetige Wechsel zwischen Kontraktion und Erschlaffung eine bessere Blut- und damit Sauerstoffversorgung der Muskelzellen ermöglicht. An der Dauerleistungsgrenze misst man im Blut eine Lactatkonzentration von 2 mmol/l (aerobe Schwelle). Ausdauerleistungen können jedoch auch noch bei höheren Lactatkonzentrationen im Blut erbracht werden. Die Ausdauergrenze (anaerobe Schwelle) liegt bei 4 mmol/l Lactat im Blut.

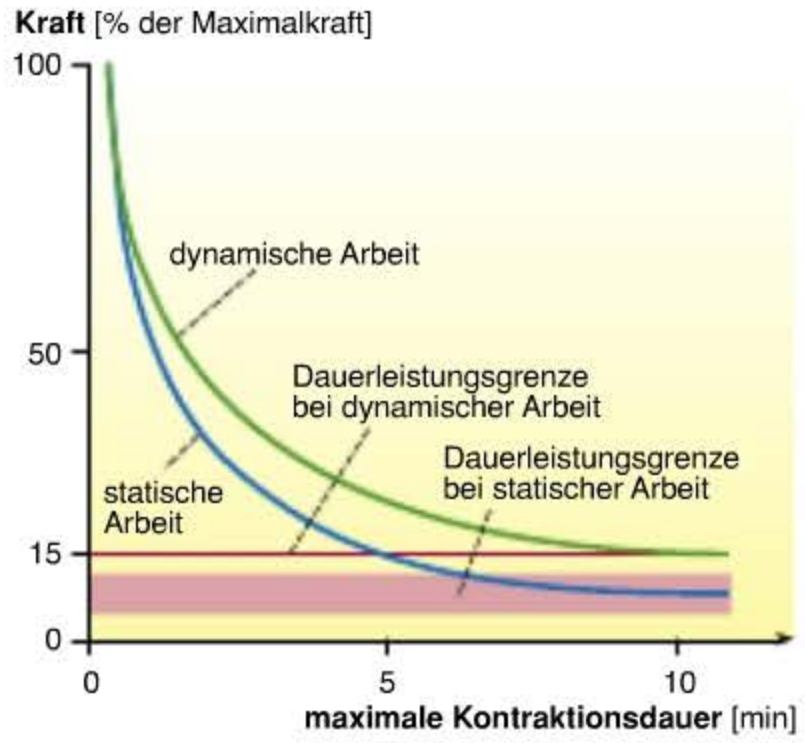


Abb. 19.2 Ausdauerleistung. Relative Muskelkraft bei dynamischer Arbeit (grüne Kurve) und statischer Arbeit (blaue Kurve) als Funktion der Zeit. Je geringer die Kraft ist, desto länger kann diese erbracht werden. Die Dauerleistungsgrenze bei dynamischer Arbeit (rote Linie) liegt deutlich über der Dauerleistungsgrenze bei statischer Arbeit (hellroter Bereich) [4.8].

Klinik Gewichtsreduktion bei Übergewicht

In den Industrieländern haben Übergewicht (BMI 25,0–29,9) und Adipositas (BMI > 29,9) große sozialmedizinische Bedeutung, da sowohl die Lebensqualität als auch die Mortalitätsrate steigen (➤ Kap. 14.1). Der Gewichtsreduktion kommt somit große medizinische Bedeutung zu. Das Ziel der Gewichtsreduktion ist der Abbau von Körperfett, ohne das fettfreie Körpergewicht zu reduzieren. Mit kalorienreduzierter Kost allein ist dies nicht zu erreichen. Die adäquate Strategie für einen im Wesentlichen selektiven Abbau von Körperfett ist regelmäßige sportliche Betätigung mit gleichzeitiger Kalorienrestriktion. Die Gewichtsreduktion durch sportliche Aktivität ist allerdings sehr mühevoll: Ein nennenswerter Abbau von Fett findet erst nach etwa einer Stunde Belastung statt, und die Effekte eines Trainings sind recht gering. Zum Beispiel bewirkt eine durch eine Stunde Joggen herbeigeführte Lipolyse den Abbau von nur etwa 65 g Fett. Da Fettgewebe auch aus Wasser und Bindegewebe besteht, entspricht dies allerdings einer Abnahme der Körpermasse von etwa 100 g.

Systemische Reaktionen

Die Umstellung des gesteigerten Stoffwechsels auf aerobe Energiegewinnung wird begleitet von Umstellungsreaktionen in einer Reihe von Organsystemen, von denen hier nur einige ausgewählte Aspekte besprochen werden sollen. Die Anpassung wird nerval und hormonell gesteuert. Im Vordergrund steht die Ausschüttung von Adrenalin aus dem Nebennierenmark im Rahmen der Sympathikusaktivierung. Über eine vermehrte Abgabe von ACTH aus der Hypophyse werden auch vermehrt Corticosteroide aus der Nebennierenrinde in die Blutbahn abgegeben; die Bedeutung dieses Mechanismus ist allerdings bis heute nicht ausreichend geklärt.

MERKE

Ausdauerleistungen sind nur möglich, wenn das Sauerstofftransportsystem über die Atmung und den Blutkreislauf hochreguliert wird.

Herz-Kreislauf-System

Im Herz-Kreislauf-System sind in erster Linie eine Steigerung des Herzminutenvolumens, eine Vasodilatation im arbeitenden Muskel und eine Vasokonstriktion in allen Organen außer Muskel, Herz und Gehirn zu beobachten. Das Herzminutenvolumen erhöht sich, indem die Herzfrequenz und das Schlagvolumen zunehmen. Die Herzfrequenz ist dabei am leichtesten zu bestimmen.

Belastungstypen anhand der Herzfrequenz Hinsichtlich des Verlaufs der Herzfrequenz kann man 2 Typen von Belastungen unterscheiden (➤ Abb. 19.3):

- Bei **leichten Belastungen** steigt die Herzfrequenz an und erreicht dann ein Gleichgewicht auf erhöhtem Niveau. Dieses Gleichgewicht kann über Stunden aufrechterhalten werden. Die Grenze für eine leichte Belastung liegt bei 130 Schlägen pro Minute.
- Bei **mittelmäßigen** und **schweren Belastungen** kann die Herzfrequenz nicht konstant gehalten werden und steigt weiter an. Die Arbeit muss wegen Erschöpfung abgebrochen werden.

Erholungspulssumme Nach dem Ende der Belastung kehrt die Herzfrequenz wieder zum Ausgangswert zurück. Die Summe der Herzschläge, die in dieser Zeit über der Ruheherzfrequenz liegen, bezeichnet man als Erholungspulssumme (➤ Abb. 19.3). Sie ist ein Maß für die stattgehabte Belastung. Das Schlagvolumen kann über eine Steigerung der Kontraktilität um 20% (Untrainierter) bis 50% (Sportler) erhöht werden. Diese Werte werden bereits bei relativ niedrigen Belastungen erreicht.

Peripherer Widerstand Wäre das Kreislaufsystem aus starren Röhren aufgebaut (konstanter peripherer Widerstand), müsste die beschriebene Steigerung der Herzaktion sowohl den systolischen als auch den diastolischen Blutdruck erhöhen. In der Tat steigt nur der systolische Druck, während der diastolische Druck etwa konstant bleibt. Hinsichtlich des Strömungswiderstands übertrifft die Vasodilatation in der aktiven Muskulatur also die Vasokonstriktion in anderen Kreislaufgebieten.

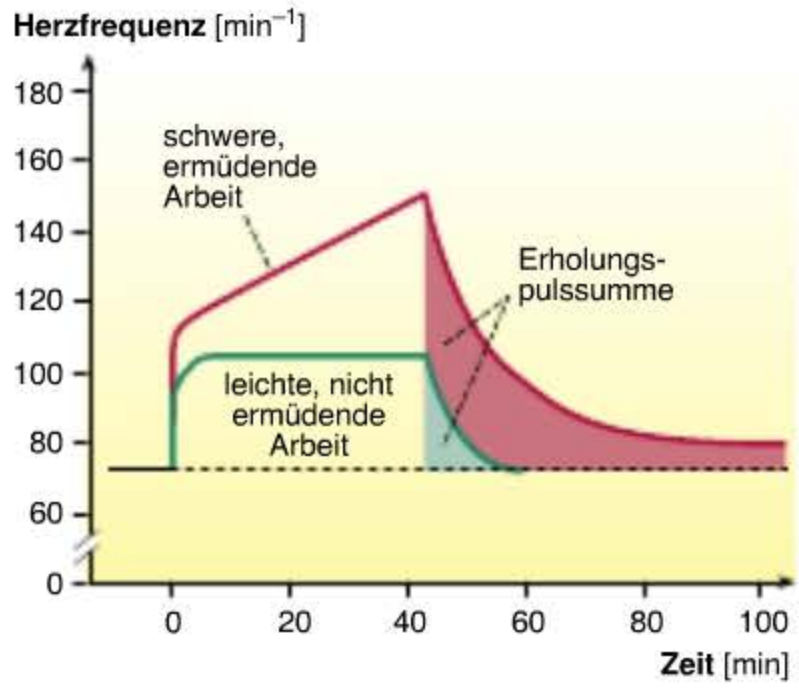


Abb. 19.3 Belastungstypen und Erholung. Verlauf der Herzfrequenz bei Einsetzen und Beendigung von ermüdender und nicht ermüdender Arbeit. Die Erholungspulssumme ist nach ermüdender Arbeit erheblich größer (rote Fläche) als nach nicht ermüdender Arbeit (grüne Fläche).

Atmung

Ventilation Auch die Umstellungen der Atmung dienen einer besseren Belieferung der Muskulatur mit Sauerstoff. Bei extremer Belastung kann der Atemgrenzwert (maximale Ventilation) für kurze Zeit auf bis zu 140 l/min anwachsen, das Atemzeitvolumen erreicht damit die größte prozentuale Änderung. Das Atemäquivalent (ventiliertes Volumen pro Volumen aufgenommenen Sauerstoffs) bleibt konstant bei 25, bis die Dauerleistungsgrenze erreicht ist. Bei stark gesteigerter Ventilation kann es Werte bis 50 annehmen.

Sauerstoffaufnahme bei leichter Arbeit Die arbeitende Muskulatur kann nicht sofort Sauerstoff verwenden (➤ Abb. 19.1), sondern führt die gesteigerte Tätigkeit zuerst anaerob durch. Hinsichtlich des oxidativen Stoffwechsels existiert also ein initiales Defizit für Sauerstoff. Danach ergibt sich bei leichter Arbeit eine ausgeglichene Bilanz zwischen Sauerstoffaufnahme und Sauerstoffbedarf (➤ Abb. 19.4). Aber auch nach dem Ende einer leichten Arbeit wird zusätzlich Sauerstoff verbraucht **(Sauerstoffschuld).** Er wird zur Resynthese der energiereichen Phosphate verwendet und kann maximal 4 l O_2 betragen. Der Säure-Basen-Status ändert sich bei leichter Arbeit nicht.

Sauerstoffaufnahme bei schwerer Arbeit Bei schwerer Arbeit übersteigt der Sauerstoffbedarf die Sauerstoffaufnahme (➤ Abb. 19.4), d. h., während der gesamten Arbeitsperiode wird zusätzlich anaerob ATP gebildet. Die unmittelbare Folge ist eine metabolische Azidose (pH-Wert im Blut bis zu 6,8). Die respiratorische Kompensation besteht in einem gesteigerten Atemantrieb und der daraus resultierenden Hyperventilation. Die Arbeit wird abgebrochen, wenn der Grad der Azidose zu

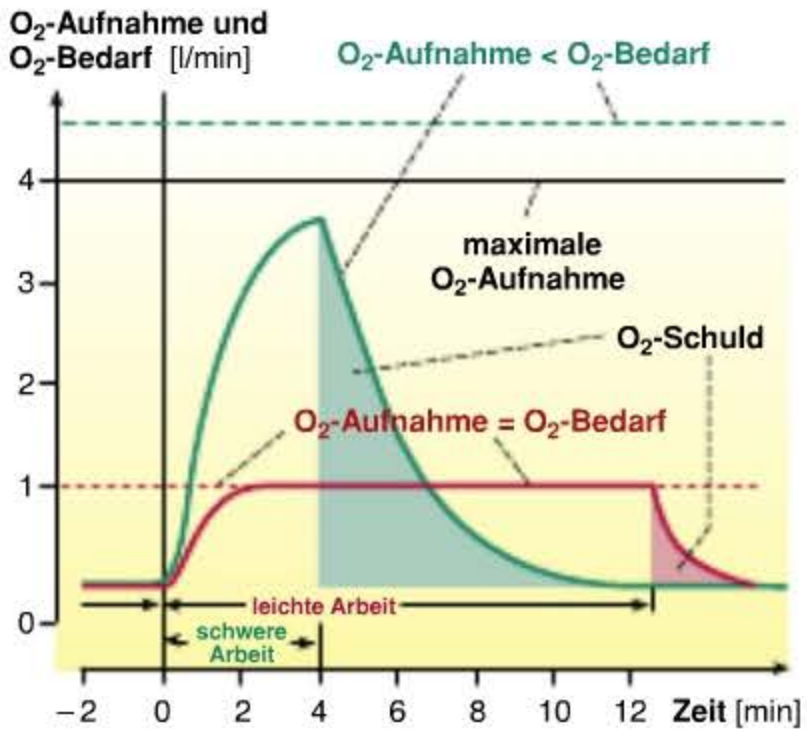


Abb. 19.4 Sauerstoffaufnahme bei leichter und schwerer Arbeit. Die Sauerstoffschuld ist nach schwerer, erschöpfender Arbeit (grüne Fläche) deutlich größer als nach leichter Arbeit (rote Fläche).

hoch ist. Die Sauerstoffschuld ist erheblich größer als bei leichter Arbeit (bis zu 20 l O_2).

Leistungsgrenzen

Physische Ermüdung Eine physische Ermüdung bei Ausdauerleistungen tritt umso schneller ein, je länger und weiter die Dauerleistungsgrenze überschritten wurde. In erster Linie ist dafür eine unzureichende Substratbelieferung verantwortlich. Folgt keine Phase ausreichender Erholung, muss die Ausdauerleistung wegen akuter physischer Erschöpfung abgebrochen werden.

Psychische Ermüdung Eine zentrale oder psychische Ermüdung tritt ein, wenn das zentralnervöse System ermüdet. Dabei verschlechtern sich die Sensomotorik, die Aufmerksamkeit und die Sinneswahrnehmungen. Das Denken verlangsamt sich. Die zentrale Ermüdung ist nicht einfach mit einem Substratmangel zu erklären, da sie durch eine veränderte psychische Situation (z. B. Angst, andere Umgebung) jederzeit beendet werden kann.

Klinik Chronische Erschöpfung

Von der akuten Erschöpfung zu unterscheiden ist die medizinisch relevante chronische Erschöpfung, die sich sowohl nach schwerer körperlicher Arbeit über lange Zeiträume als auch nach wiederkehrender starker Beanspruchung mit unzureichenden Erholungsphasen einstellen kann. Die Reaktionen des Körpers reichen vom subjektiven Gefühl der Erschöpfung bis zum Zusammenbruch lebenswichtiger Regulationssysteme wie dem der Nebennierenrinde.

19.2.3 Langfristige Anpassung – Änderung der Leistungsfähigkeit

Jeder Leistung eines Menschen kann man 2 Komponenten zuordnen: eine energetische und eine neuronale (steuernde, koordinierende) Komponente. Die Beiträge dieser Komponenten sind für verschiedene Tätigkeiten sehr unterschiedlich. Beim Heben einer schweren Last spielt die energetische Komponente z. B. eine relativ größere Rolle als beim Geigen, wo koordinative Leistungen im Vordergrund stehen.

Die Leistungsfähigkeit eines Menschen ist jedoch kein vorgegebener charakteristischer Parameter wie z. B. die Leistungsaufnahme eines elektrischen Bauteils. Vielmehr hängt die Leistungsfähigkeit davon ab, wie regelmäßig die an der Lösung einer Aufgabe beteiligten Systeme des Körpers beansprucht werden. Im Zeitbereich von Wochen bis Jahren kann der Mensch durch regelmäßiges Üben eine bestimmte Leistung beträchtlich verbessern, z. B. eine wesentlich größere Last heben oder die Geige virtuoser spielen.

MERKE

Die Leistungsfähigkeit im Erwachsenenalter wird maßgeblich von der Art und Menge des Übens im Kindesalter beeinflusst, was gewissermaßen die langfristigste Anpassung im Leben eines Menschen darstellt.

Im Folgenden ist unter langfristiger Anpassung die Reaktion des Körpers auf sich ändernde Belastungen im Bereich von Wochen bis Monaten zu verstehen. Die Belastungen können kleiner oder größer werden. Geringere Belastungen treten im Zusammenhang mit Krankheiten oder nach Beendigung eines Trainings auf. Erhöhte Belastungen ergeben sich umgekehrt bei Genesung nach längerer Erkrankung oder bei Aufnahme eines Trainings. Im Rahmen der Physiologie ist interessant, wie sich die Leistungsfähigkeit durch Training gezielt steigern lässt. Hinsichtlich des Trainingserfolgs gilt das Prinzip, dass aufgabenspezifisches Training die Leistungsfähigkeit für die erneute Bewältigung der gleichen Aufgabe, jedoch auch artverwandter Aufgaben optimal verbessert. Ein Gewichtheber wird das Gewichtheben trainieren und ein Langstreckenläufer das Laufen langer Strecken. Sollten beide Sportler dann versuchen, die Kugel zu stoßen, wird das Training des Gewichthebers das adäquatere gewesen sein. Am Beispiel der Belastungen bei verschiedenen Laufstrecken ist jedoch zu erkennen, dass es zwischen der von Kraft dominierten 100-Meter-Sprintstrecke und der von Ausdauer dominierten Marathonstrecke einen fließenden Übergang gibt.

Training der Kraft

Krafttraining zielt darauf ab, die Muskelkraft aufrechtzuerhalten oder zu steigern. Die aktuell einsetzbare Kraft ergibt sich aus dem bisherigen Trainingszustand und aus der Konstitution.

Mechanismen der Kraftzunahme

Bei Aufnahme eines Krafttrainings zur Steigerung der Maximalkraft stehen 2 Komponenten im Vordergrund: Einerseits können vorhandene Muskelfasern vermehrt rekrutiert werden, andererseits kann der Muskel hypertrophieren, sodass der Muskelquerschnitt zunimmt (s. ➤ Kap. 4.2.2).

Vermehrte Rekrutierung Der erste Effekt eines Krafttrainings ist, dass bei einer maximalen tetanischen Kontraktion zunehmend mehr Fasern für die Kontraktion verwendet werden, was man elektromyographisch nachweisen kann. Der Querschnitt der Muskeln ist zu diesem Zeitpunkt noch nicht vergrößert. Durch Schnellkraftübungen lässt sich die Rekrutierung von Muskelfasern selektiv steigern. Eine vermehrte Rekrutierung der innervierten motorischen Einheiten lässt sich auch durch eine gesteigerte Motivation erzielen, die ihrerseits trainierbar ist (➤ Kap. 4.2). Dabei verschiebt sich die Schwelle zwischen den gewöhnlichen Einsatzreserven und den autonom geschützten Reserven (Mobilisierungsschwelle; s. o.) in den Bereich der autonom geschützten Reserven.

Hypertrophie Bei einer geeigneten Methode führt Krafttraining zu einer Zunahme des Muskelquerschnitts. Diese Hypertrophie kommt durch eine Verdickung der einzelnen Muskelfasern zustande, was in erster Linie auf eine vermehrte Expression der kontraktilen Proteine Aktin und Myosin zurückzuführen ist (➤ Kap. 4.2). Ferner steigt der Gehalt der energiereichen Phosphate in der Zelle. Hinsichtlich des Fasertyps vergrößern vor allem die FF-Fasern ihren Querschnitt, die bei mehr als 25% der Maximalkraft selektiv beansprucht werden. Um eine Hypertrophie zu erzielen, müssen die Reize ausreichend lang einwirken. Bei einem dynamischen Krafttraining sind das z. B. 10 Wiederholungen bei etwa 50% der Maximalkraft. Werden nur 3 oder weniger Kontraktionen durchgeführt, kommt es nicht zur Hypertrophie.

MERKE

Die Muskelhypertrophie ist dann am größten, wenn der ATP-Abbau am intensivsten gefördert wird.

Die exzessivsten Hypertrophien erreicht man beim Bodybuilding. Man strebt dabei eine maximale Wiederholungszahl bei einer für den Kraftzuwachs gerade ausreichenden Muskelspannung an. Durch die zunehmende Ermüdung kommt es zu einer vermehrten Rekrutierung vorher nicht eingesetzter motorischer Einheiten, wodurch schließlich alle Muskelfasern einbezogen werden. Wesentlich für eine maximale Hypertrophie ist, dass der Körper über die Nahrung genügend Proteine für die Neusynthese der kontraktilen Proteine aufnimmt. Die normalerweise ausreichende tägliche Menge von 1 g/kg Körpermasse muss dazu auf 2–3 g/kg Körpermasse erhöht werden. Man sollte die Proteine kurz vor dem Training zu sich nehmen.

Verlauf von Kraftzunahme und Kraftabnahme

Kraftzunahme Am Beginn eines Trainings lassen sich hohe Zuwachsraten der Kraft hervorrufen (➤ Abb. 19.5) – besonders dann, wenn das Trainingsniveau niedrig ist (z. B. nach Krankheit). Bei zunehmender Annäherung an die maximal mögliche Endkraft bewirkt ein gleiches Training immer geringere Zuwachsraten. Deshalb lassen sich häufig gebrauchte Muskeln, z. B. die Unterschenkelstrecker, schlechter trainieren als wenig gebrauchte Muskeln, z. B. die Rumpfbeugemuskeln.

Die schnellste Kraftzunahme erreicht man durch eine Kombination aus isometrischem und dynamischem Training, gefolgt von rein isometrischem und rein dynamischem Training. Noch weiter gesteigert werden kann die Geschwindigkeit der Kraftzunahme durch eine geeignete Elektrostimulation der Muskeln.

MERKE

Der Trainingsgewinn der Muskelkraft hängt in entscheidendem Maße auch vom Testosteronspiegel ab: Ein hoher Testosteronspiegel begünstigt die Kraftzunahme. Dies erklärt zum einen die sich vermindernde Trainierbarkeit von Muskeln mit zunehmendem Lebensalter und zum anderen den geringeren Trainingsgewinn bei Frauen.

Klinik Verletzungsgefahren beim Krafttraining

Risiken des Krafttrainings sind Zerrungen und Risse von Muskeln und Sehnen. Besonders gefährdet sind Untrainierte mit übermäßigem Ehrgeiz. Die Verletzungsgefahren lassen sich deutlich reduzieren, wenn einerseits die Trainingsbelastung an die individuelle Leistungsfähigkeit angepasst (Funktion des Trainers) und andererseits eine geeignete Erwärmung vor dem Training durchgeführt wird. In den erwärmten Geweben sind die physiologischen Funktionsabläufe und Stoffwechselprozesse aktiviert, was zu einer erhöhten Belastbarkeit dieser Gewebe und der betreffenden Organe führt.

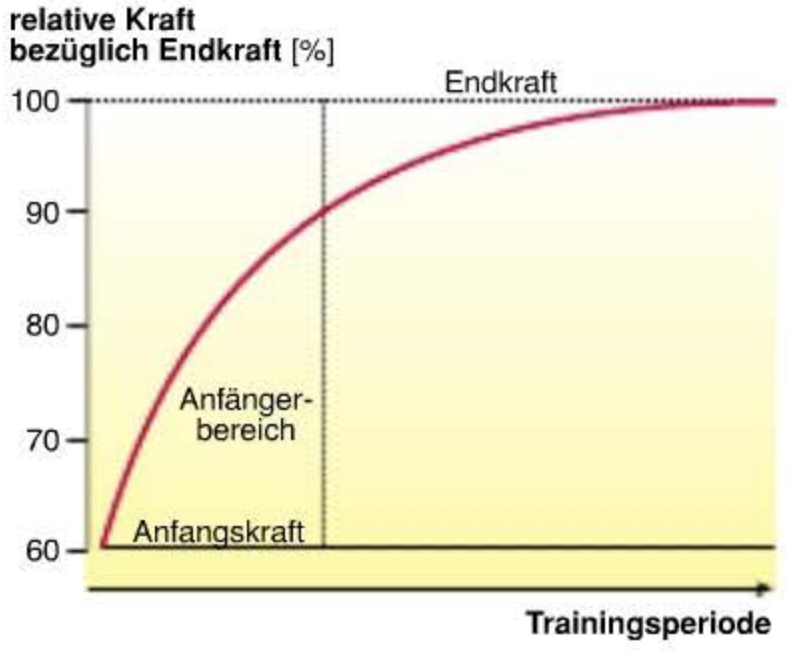


Abb. 19.5 Verlauf der Kraftentwicklung während einer Trainingsperiode. Zu Beginn des Trainings (Anfängerbereich) ist der relative Kraftzuwachs erheblich größer als zu späteren Zeitpunkten.

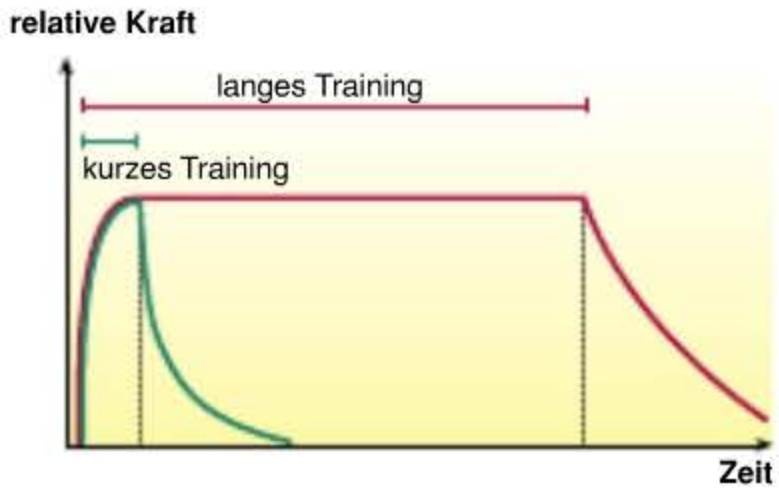


Abb. 19.6 Einfluss der Trainingsdauer auf die Dauer des Trainingseffekts. Nach längerem Training kehrt der Effekt (relative Kraft) wesentlich langsamer zum Ausgangsniveau zurück als nach kürzerem Training. Das längere Training hat also einen nachhaltigeren Effekt.

Kraftabnahme Der zeitliche Verlauf der Kraftabnahme nach Beendigung eines Trainings hängt von der Dauer der vorangegangenen Trainingsperiode ab. Ein kurzes vorangegangenes Training bewirkt einen raschen, ein langes vorangegangenes Training einen langsamen Verlust der Kraft (➔ Abb. 19.6).

Training der Ausdauer

Ebenso wie beim Krafttraining wird auch die Ausdauer über eine regelmäßige Störung der Homöostase verbessert. Allerdings ist hier das Ziel, die oben beschriebenen Ausdauerleistungen zu steigern. Für lang andauernde Leistungen bedeutet dies eine Verschiebung der Dauerleistungsgrenze (➔ Abb. 19.2). Der Begriff „Ausdauer" bezieht sich aber nicht nur auf die Dauerleistungsgrenze, sondern auch auf höhere, zeitbegrenzte Leistungen, die wegen Ermüdung abgebrochen werden müssen.

Unter verschiedenen Aspekten lassen sich unterschiedliche Arten der Ausdauer differenzieren:

- hinsichtlich der Beanspruchung eine Kraft-, Schnellkraft- und Schnelligkeitsausdauer,
- hinsichtlich der Zeit eine Kurz-, Mittel- und Langzeitausdauer,
- hinsichtlich der Energiebereitstellung im Muskel eine anaerobe und eine aerobe Ausdauer.

Je nach Beanspruchung werden beim Training also verschiedene Anpassungen stattfinden und sich überlagern. Beispielsweise wird ein Training des 800-Meter-Laufs eine aerobe und anaerobe Anpassung hervorrufen, dabei werden Kurz- und Mittelzeitausdauer trainiert. Im Folgenden werden als Gegenstück zum anaerob dominierten Krafttraining lediglich einige Mechanismen beschrieben, die durch Training von Leistungen im Bereich der Dauerleistungsgrenze ausgelöst werden.

Mechanismen bei der Steigerung der aeroben Langzeitausdauer

MERKE

Grundsätzlich gilt, dass der Körper beim Training der aeroben Langzeitausdauer immer die durch regelmäßige Trainingsreize hervorgerufene Beanspruchung zu senken versucht, indem er die leistungsbegrenzenden Systeme anpasst.

Muskulatur Aerobes Training bewirkt in der beanspruchten Muskulatur folgende wesentliche Veränderungen: Ausdauerbelastungen entleeren die zellulären Energiequellen. Die Glykogenvorräte nehmen in den ersten 20 Minuten einer intensiven Belastung besonders deutlich ab. Endet die Belastung, werden diese Vorräte wieder aufgefüllt. Bei adäquater Ernährung und wiederholter Entleerung und Wiederauffüllung der Energiespeicher kommt es in der Phase der Superkompensation (➔ Abb. 19.7) jeweils zu einer Vermehrung der Glykogenspeicher und damit zu einer gesteigerten Leistungsfähigkeit. Bei richtig gesetzten Trainingsreizen kann das Glykogen so um bis zu 100% anwachsen. Im Rahmen einer allgemeinen Vermehrung der Energiespeicher werden auch die intrazellulären Fettspeicher vermehrt.

Bei aerober Belastung übersteigt der ATP-Verbrauch die mitochondriale Kapazität. Der erhöhte ATP-Verbrauch bewirkt eine gesteigerte Expression mitochondrialer Enzyme und eine Vergrößerung der Mitochondrien bzw. ihrer Oberfläche. Die oxidative Kapazität steigt dadurch an. Ausdauertraining bewirkt keine Hypertrophie der Muskeln.

Steuerung der Bewegung Nach ca. 7–10 Tagen Training lernt der Mensch, die trainierten Bewegungen mit höherer Effizienz durchzuführen. Dadurch sinkt die Beanspruchung, und die Leistung kann länger aufrechterhalten werden. Analog zum Krafttraining wird die Rekrutierung der Muskelfasern verbessert.

Herz Ausgeprägtes Ausdauertraining führt zu einer Hypertrophie der Herzwände und einer Dilatation der Herzhöhlen (Sportlerherz). Das Herzvolumen kann sich um bis zu 100% vergrößern. Die Ursachen der Hypertrophie sind nicht aufgeklärt. Während der obere Grenzwert für die Herzfrequenz nicht anwächst (ca. 190/min), steigen das Schlagvolumen in Ruhe um bis zu 100% und das maximale Schlagvolumen bzw. das Herzminutenvolumen um bis zu 90%. Andererseits sinkt durch eine gesteigerte vagale Aktivität die Herzfrequenz in Ruhe deutlich ab und kann Werte unter 40/min erreichen. Durch die gleichzeitige Zunahme des Schlagvolumens und die Abnahme der Frequenz bleibt das Herzminutenvolumen unter Ruhebedingungen unverändert.

Kreislauf und Blut Beim Ausdauertrainierten wird die Durchblutung in der beanspruchten Muskulatur besser reguliert, und die Kapillardichte ist größer. Das Blutvolumen kann sich um 1–2 l steigern, damit vermehrt sich das gesamte Hämoglobin um 200–300 g. Die maximale Sauerstoffaufnahme kann damit erhöht werden.

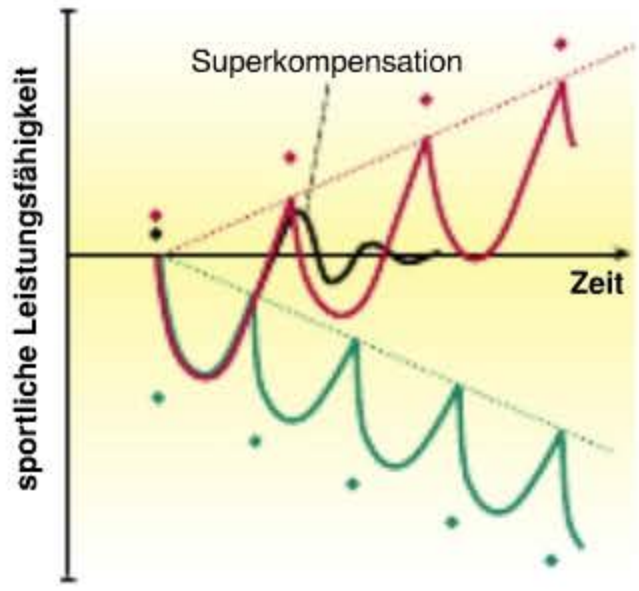


Abb. 19.7 Sportliche Leistungsfähigkeit und Training. Die Punkte kennzeichnen Belastungsreize. Ein einmaliger Belastungsreiz (schwarze Kurve) bewirkt nach dem Ende der Belastung zunächst ein Sinken der Leistungsfähigkeit, dann einen Wiederanstieg und eine erhöhte Leistungsfähigkeit (Superkompensation), bis schließlich der Ausgangswert wieder erreicht ist. Belastungsreize in der Phase der Superkompensation ermöglichen eine Steigerung der Leistungsfähigkeit (rote Kurve, Training), während zu rasch aufeinanderfolgende Belastungen zu einer Abnahme der Leistungsfähigkeit führen (grüne Kurve).

Hormonelle Regulation Ausdauertraining führt zu einer Hypertrophie der Hypophyse und Nebenniere (Mark und Rinde). Dabei steigt die Kapazität dieser Drüsen. Darüber hinaus nimmt die Sensitivität der Steuerung des Stoffwechsels für verschiedene Hormone zu, was die Anpassung bei Ausdauerleistungen verbessert.

Lunge Die Diffusionskapazität der Lunge begrenzt die Ausdauerleistung normalerweise nicht.

Arten des Ausdauertrainings

Die Anforderungen an verschiedene Formen der Ausdauerleistung sind außerordentlich unterschiedlich, sodass eine ausführliche Darstellung hier zu weit führen würde. Drei allgemeine Trainingsmethoden seien kurz genannt:

- **Dauermethode:** Die Übung wird ohne Pause, mit hoher Belastung und über eine lange Dauer durchgeführt. Neben der Verbesserung der Kapillarisierung, der Herz-Kreislauf-Regulation und der Sauerstoffaufnahme wird besonders die Willenskraft trainiert.
- **Intervallmethode:** Die Übung wird mit kurzen („lohnenden") Pausen, mit hoher Belastung und über eine mittlere Dauer durchgeführt. Im Vordergrund der Wirkung stehen Verbesserungen des Muskelstoffwechsels, der Kapillarisierung und der Willenskraft.
- **Wiederholungsmethode:** Die Übung wird mit sehr hoher Belastung bis zur fast vollständigen Erschöpfung durchgeführt und erst nach vollständiger Erholung neu gestartet. Neben der Ausdauer wird vor allem die Schnelligkeit trainiert.

Klinik Risiken beim Ausdauertraining

Außer Unfällen und Verletzungen aller Art gibt es beim Ausdauertraining Gefahren für nichttraumatische, internistisch bedingte Zwischenfälle. Man schätzt, dass in Deutschland mehrere hundert solcher internistisch bedingten Zwischenfälle zum Tode führen. Bei 9 von 10 dieser Fälle liegt eine Erkrankung des Herzens vor, im Besonderen die koronare Herzerkrankung und die hypertrophe Kardiomyopathie. Trotz dieser Risiken ist unumstritten, dass die zahlreichen positiven Effekte eines regelmäßigen Trainings diese Risiken mehr als aufwiegen.

19.3 Geistige Tätigkeit

„Reine" geistige Leistung ist eine Leistung des Gehirns, die allerdings einige lebenserhaltende Körperfunktionen voraussetzt. Immer wieder zeigen herausragende geistige Leistungen körperlich schwerstbehinderter Menschen, dass der Großteil der körperlichen Funktionen gesunder Menschen für geistige Leistungen nicht erforderlich ist.

Geringer Energieverbrauch

Selbst bei schwierigster geistiger Arbeit ist der Energieverbrauch für die zugrunde liegende neuronale Tätigkeit äußerst gering. Allerdings lässt sich bei geistiger Tätigkeit ein gesteigerter Muskeltonus messen, welcher mit einem leicht erhöhten Energieverbrauch einhergeht.

Geistige Leistungen sind ebenso trainierbar wie körperliche Leistungen. So kann ein Schachspieler nur Höchstleistungen vollbringen, wenn er regelmäßig Schach spielt. Ebenso klar ist, dass geistige Fähigkeiten wie das Kopfrechnen nachlassen, wenn sie nicht regelmäßig geübt werden. Am Beispiel des Lernvorgangs wird deutlich, dass man manche geistige Leistungen auch als Anpassung an veränderte Umweltbedingungen interpretieren kann.

Klinik Risiken bei mentaler Belastung

Mit der Entwicklung zur modernen Industriegesellschaft hat sich die physische Belastung bei der Arbeit immer weiter verringert und die mentale Belastung immer weiter erhöht, insbesondere dann, wenn Menschen zeitkritisch weitreichende Entscheidungen zu treffen haben. Außer bei der Arbeit hat sich die mentale Belastung aber auch in der Freizeit erhöht. Die Belastbarkeit der Menschen ist dabei außerordentlich unterschiedlich. Der Körper reagiert auf mentale Belastung mit verschiedenen Mustern, z. B. Tachykardie, Hyperventilation, Ausschüttung von Stresshormonen, gesteigerter Darmtätigkeit und gesteigerten Schweißsekretion. Chronische intensive mentale Belastung – besonders im Zusammenhang mit emotionaler Belastung – ist die Ursache zahlreicher funktioneller Störungen, bei denen die Patienten über Krankheitssymptome klagen, ohne dass eine organische Ursache ermittelt werden kann.

Entgegenwirken kann man solchen Störungen durch ausreichende Entspannung und aktiv durch autogenes Training.

Mentales Training

Auf den untrennbaren Zusammenhang von neuronaler und motorischer Tätigkeit wurde bereits hingewiesen. Jeder willkürlichen Bewegung geht eine hochkomplexe Planung im Gehirn voraus. Der Einfluss mentaler Tätigkeit geht aber über diese Steuerung hinaus. Die motorische Leistungsfähigkeit kann allein durch intensives Vorstellen von Bewegungsabläufen verbessert werden, ohne dass die Bewegungen selbst trainiert werden. Mentales Training hat heute im Leistungssport große Bedeutung. Gängige Techniken sind, dass der Sportler mit sich selbst über den Bewegungsablauf spricht **(subvokales Training)** oder sich den eigenen Bewegungsablauf bzw. den einer anderen Person intensiv vorstellt. Die intensive Vorstellung des eigenen Bewegungsablaufs nennt man **ideomotorisches Training.**

Die Auswirkungen mentalen Trainings auf den Körper sind vielfältig. Im Gehirn ist die Aktivität der motorischen Rindenfelder gesteigert, was zu Mikrokontraktionen der entsprechenden Muskeln führt. Atmung, Kreislauf und periphere Nerven werden ähnlich aktiviert wie bei wirklichem Üben. Durch derartige mentale Techniken wird also nicht nur die Steuerung der Bewegung trainiert, sondern auch wesentliche Mechanismen der mittel- und langfristigen Anpassung. Dadurch lassen sich z. B. Muskelatrophien während verletzungsbedingter Trainingspausen aufhalten.

19

19.4 Bewertung der Leistung

Testanforderungen

Da sich die Leistung eines Menschen auf eine gestellte Aufgabe bezieht, wird sich die Messung der Leistungsfähigkeit im Speziellen darauf beziehen, inwieweit und in welcher Zeit die Aufgabe gelöst wird. Das heißt z. B., dass ein Leistungstest für die Ausdauer beim Laufen nur bedingt aussagefähige Ergebnisse für die Ausdauer beim Radfahren liefert. Die Ursache dafür liegt in der Spezifik der Bewegungsabläufe beim Laufen und Radfahren. Den Arzt interessiert aber häufig nicht die Leistungsfähigkeit hinsichtlich einer speziellen Aufgabe, sondern er möchte sich ein allgemeines Bild der (meist körperlichen) Leistungsfähigkeit verschaffen. Geeignete Tests müssen deshalb trotz der Spezifik der Aufgaben weitgehend repräsentativ sein. Zudem sollten Tests einfach durchführbar und die Ergebnisse gut quantifizierbar sein. Aus Gründen der Vergleichbarkeit sollten die Tests auch allgemein anerkannt sein.

MERKE

Geeignete Leistungstests sind repräsentativ, einfach durchführbar, allgemein anerkannt und führen zu Ergebnissen, die gut quantifizierbar sind.

Testarten

Entsprechend den verschiedenen Formen der Energiebereitstellung (➔ Abb. 19.1) verwendet man verschiedene Arten von Tests. Leistungen, die ausschließlich auf die energiereichen Phosphate zurückgreifen (bis 30 Sekunden), werden z. B. mit kurzen Sprints gemessen. Soll die **gesamte anaerobe Leistung** bewertet werden, hat sich das Fahrradergometer als besonders günstig erwiesen. Sein Vorteil liegt darin, dass sich die Belastung sehr genau vorgeben lässt, indem eine durch das Treten rotierende Metallscheibe über eine Wirbelstrombremse kontrolliert gebremst wird. Gesunde Probanden sollen über 3 Minuten maximal belastet werden. Am Ende dieser Belastung wird dem Probanden Blut entnommen und die **Lactatkonzentration** im Blut als direktes Maß der anaeroben Leistungsfähigkeit bestimmt. Mit der Lactatkonzentration im Blut werden häufig auch die Dauerleistungsgrenze (2 mmol/l; aerobe Schwelle) und die Ausdauergrenze (4 mmol/l; anaerobe Schwelle) ermittelt.

Maximale Sauerstoffaufnahme Für Leistungen, die mit aerob produzierter Energie erbracht werden, hat sich als beste Methode die Bestimmung der maximalen Sauerstoffaufnahme erwiesen. Dabei wird der Proband z. B. mittels Fahrradergometer oder Laufband belastet und die Belastungsintensität in Intervallen von 3 Minuten gesteigert. Der Sauerstoffverbrauch wird kontinuierlich gemessen. Solange der oxidative Stoffwechsel die Energie zur Verfügung stellen kann, nimmt der Sauerstoffverbrauch mit jeder Belastungsstufe zu. Führt eine Steigerung der Belastung zu keiner weiteren Zunahme des Sauerstoffverbrauchs, ist die Belastungsgrenze erreicht. Statt des Sauerstoffverbrauchs kann auch die **Herzfrequenz** als Maß verwendet werden, da sie dem Sauerstoffverbrauch in einem weiten Bereich proportional ist.

Arbeitskapazität Ein anderes, weniger genaues Maß für die aerobe Leistungsfähigkeit ist die Arbeitskapazität (W_{170}; PWC_{170}) als diejenige erbrachte Leistung, bei der die Herzfrequenz 170/min beträgt.

Klinik Belastungstests bei Vorerkrankungen

Zahlreiche Erkrankungen verbieten eine Ausbelastung, insbesondere Herzerkrankungen. In solchen Fällen bedient man sich submaximaler Verfahren, bei denen von Messungen des Sauerstoffverbrauchs oder der Herzfrequenz im submaximalen Bereich auf die entsprechenden maximalen Werte extrapoliert wird. Solche Extrapolationen sind naturgegeben ungenauer als die Messung der maximalen Werte.

19.5 Doping

Der Versuch einer unphysiologischen Steigerung der Leistungsfähigkeit durch die Verabreichung von Stoffen heißt Doping. Besonders im Sport ruft die Möglichkeit der Leistungssteigerung großes Interesse hervor. Da mit der Einnahme von

Dopingsubstanzen zahlreiche Gesundheitsrisiken verbunden sind, ist Doping grundsätzlich abzulehnen. Doping wurde deshalb verboten, und der moderne Leistungssport wird von regelmäßigen Kontrollen zum Ausschluss der Einnahme verbotener Substanzen begleitet. Nicht entsprechend kontrolliert werden dagegen Kraftsport und Fitnessbewegung beim Breitensport.

MERKE

Doping ist die unphysiologische Steigerung der Leistungsfähigkeit durch die Verabreichung von Stoffen.

Für die verschiedenen Aspekte der Leistungsfähigkeit werden verschiedene Gruppen von Dopingsubstanzen eingesetzt.

Anabolika Anabolika stimulieren das Muskelwachstum und somit Kraft und Geschwindigkeit von Muskelkontraktionen. Angewendet werden besonders Steroide wie das männliche Sexualhormon Testosteron und verschiedene seiner Derivate, bei denen die anabolen die androgenen Effekte überwiegen. Zur Stimulation des Muskelwachstums werden immer wieder auch Wachstumsfaktoren (IGF-1) und Wachstumshormon (STH) verabreicht.

Blutdoping Ausdauerleistungen können durch eine Erhöhung des Hämatokritwertes bzw. der Konzentration des Hämoglobins in begrenztem Maße erhöht werden, da die Transportkapazität des Blutes für Sauerstoff steigt und die gesteigerte Blutviskosität noch keine negativen Auswirkungen auf die Durchblutung hat. Grundsätzlich ist es erlaubt, dies durch Höhentraining, also bei erniedrigtem P_{O2}, zu erzielen. Verboten, und somit dem Doping zuzuordnen, ist jedwede Transfusion von Blut, einschließlich die des eigenen. Besondere Bedeutung für den Wettkampfsport erlangte die Verabreichung des von der Niere physiologischerweise synthetisierten Hormons Erythropoietin, das heute auch mithilfe biotechnologischer Verfahren produziert wird. Da es im Einzelnen oft schwierig ist, die Ursache eines erhöhten Hämatokritwertes nachzuweisen, wurde zum Schutz der Sportler festgelegt, dass sie mit einem Wert von 0,50 vor einem Wettkampf für diesen gesperrt werden.

Weitere Substanzen Verboten ist außerdem,

- die Leistungsfähigkeit durch **Stimulanzien** (z. B. Ephedrin) zu steigern,
- **Narkotika** (z. B. Codein) zur Beruhigung einzusetzen,
- durch koordinative und psychische Faktoren begrenzte Leistungen mittels β-**Blockern** (z. B. Propranolol) zu verbessern.

ZUSAMMENFASSUNG

Definitionen

Die Leistung eines Menschen ist das Resultat seiner körperlichen oder geistigen Tätigkeit bei der Lösung einer Aufgabe, die selbst- oder fremdbestimmt sein kann. Man bezeichnet die Güte, mit der eine anstehende Aufgabe gelöst werden kann, als Leistungsfähigkeit. Die einem Menschen gestellte Aufgabe nennt man Belastung und die Leistung, die ein Mensch ohne gesundheitliches Risiko erbringen kann, Belastbarkeit. Ermüdung ist die Abnahme der Leistungsfähigkeit. Dabei kann man zwischen physischer und psychischer (zentraler) Ermüdung unterscheiden.

Körperliche Leistungen

Die Energie für körperliche Belastungen höherer Intensität kann nur anaerob gewonnen werden. Maximale Kraft kann dabei nur bis zu 20 Sekunden entwickelt werden. Kurzzeitleistungen mit einer Dauer von 40–50 Sekunden benötigen als Energiequelle zusätzlich die anaerobe Glykolyse. Ausdauer kann als Widerstandsfähigkeit gegen Ermüdung definiert werden. Für eine Ausdauerleistung ist es erforderlich, dass ausreichend Sauerstoff zum Gewebe hin- und Kohlendioxid vom Gewebe abtransportiert wird. Das erforderliche ATP wird durch oxidative Phosphorylierung in den Mitochondrien produziert. Mit zunehmender Dauer der Belastung erfolgt die Energiegewinnung aus der Lipolyse und der Gluconeogenese.

Ausdauerleistungen sind nur in dem Maße möglich, wie das Sauerstofftransportsystem über die Atmung und den Blutkreislauf hochreguliert werden kann. Das Herzminutenvolumen erhöht sich, indem die Herzfrequenz und das Schlagvolumen zunehmen. Da die tätige Muskulatur nicht sofort Sauerstoff verwenden kann, existiert hinsichtlich des oxidativen Stoffwechsels ein initiales Sauerstoffdefizit. Nach Beendigung der Arbeit wird dafür zusätzlich Sauerstoff verbraucht. Die entstandene Sauerstoffschuld wird dabei abgetragen.

Bei einem Training zur Steigerung der Maximalkraft werden vermehrt Muskelfasern rekrutiert, und der Muskelquerschnitt nimmt zu. Die Muskelhypertrophie ist am stärksten, wenn der ATP-Abbau beim Training maximal ist. Ein Training der Ausdauer verschiebt die Dauerleistungsgrenze zu höheren Werten oder verlängert zeitbegrenzte Leistungen, die wegen Ermüdung abgebrochen werden müssen. Dabei kommt es zu zahlreichen Anpassungen vor allem in der Muskulatur, im Herzen, im Bereich der Kapillaren und bei der hormonellen Regulation.

Leistungstests

Die Leistung eines Menschen kann mit Leistungstests gemessen werden. Den Arzt interessiert meist nicht die Leistungsfähigkeit hinsichtlich einer speziellen Aufgabe, sondern die allgemeine körperliche Leistungsfähigkeit. Zur Bewertung dieser Leistung hat sich das Fahrradergometer als besonders günstig erwiesen.

Fragen

1 Was versteht man unter der Leistungsfähigkeit eines Menschen?
Denken Sie bei der Beantwortung an den Unterschied zur physikalischen Leistung.

2 Welche Energiequellen hat der Körper für verschieden lang dauernde Leistungen zur Verfügung?
Denken Sie bei der Beantwortung an:
- verschiedene Arten von Leistungen,
- aerobe und anaerobe Energiegewinnung.

3 Welche sind die wesentlichen Umstellungen des Körpers bei Aufnahme einer Ausdauerleistung?
Denken Sie bei der Beantwortung an:
- Kreislauf,
- Atmung.

4 Welche Vorgänge laufen im Körper bei einem Krafttraining ab?
Denken Sie bei der Beantwortung an neuronale und muskuläre Aspekte.

5 Welche Systeme sind wesentlich bei einem Training der Ausdauer involviert?
Denken Sie bei der Beantwortung an muskuläre, kardiovaskuläre und hormonelle Aspekte.

6 Wann ist ein Leistungstest in der Medizin ein geeigneter Leistungstest?
Denken Sie bei der Beantwortung an die Tatsache, dass es hierbei nicht um die Überprüfung einer speziellen Leistung geht.

194 IMPP-Fragen

KAPITEL

20 Altern und Tod

H.-G. Zimmer, R. Zimmer, A. Schwab

20.1 Altern 782
20.1.1 Altersbedingte Veränderungen des Organismus 782
20.1.2 Hypothesen zum Alterungsprozess 789
20.2 Tod 790

Kasuistik

Ruth ist 65 Jahre alt, als sie auf Drängen von Klaus, ihrem Ehemann, mit ihm zusammen die Gedächtnisambulanz einer psychiatrischen Klinik aufsucht. Als der Arzt sie nach dem Anlass für den Arztbesuch fragt, rutscht sie unruhig auf ihrem Stuhl hin und her und sagt schließlich, dass sie nicht krank sei. Gezielt auf ihr Gedächtnis angesprochen, lenkt sie wenig überzeugend ein: „Ja, mein Gedächtnis ist schlechter geworden." „Aber das ist nicht alles", ergänzt ihr Ehemann im Einzelgespräch. „Früher war sie eine perfekte Hausfrau, und seit einem halben Jahr vernachlässigt sie vieles. Zum letzten Weihnachtsfest hat sie nicht mehr die sonst üblichen Christstollen und Elisenlebkuchen gebacken. Vor 14 Tagen im Urlaub hat sie im Hotel das Zimmer nicht mehr gefunden. Was mich aber am meisten betrübt, ist, dass sie häufig interesselos, antriebsarm und, ich möchte fast sagen, niedergedrückt ist."

Der Arzt führt nach einer ausführlichen Anamnese mit Ruth einen Demenz-Screening-Test (Mini-Mental-State-Examination) durch, ergänzt von einer neuropsychologischen Testung zur Objektivierung des kognitiven Leistungsniveaus. Es zeigen sich deutliche Störungen im episodischen Gedächtnis und beim Benennen im Sprachtest sowie angedeutete Einbußen des konzeptuellen Denkens. Dieses Störungsmuster könnte einer Alzheimer-Krankheit (AK) entsprechen. Zum Ausschluss anderer demenzverursachender Erkrankungen werden eine ausführliche neurologische und internistische Untersuchung einschließlich Liquordiagnostik sowie eine kraniale Magnetresonanztomographie durchgeführt. Erst als diese Untersuchungen keinen Hinweis auf andere demenzverursachende Erkrankungen ergeben, wird die Diagnose „beginnende Alzheimer-Krankheit mit überaltersgemäßer Beeinträchtigung der kognitiven Funktionen und leichter depressiver Symptomatik" gestellt.

Für Ruth und noch viel mehr für Klaus beginnt jetzt eine schwierige Zeit. Denn eine Heilung des Morbus Alzheimer ist bisher nicht möglich.

Zur Orientierung

Altern und Sterben sind für den Menschen schwer begreifliche, aber unentrinnbare Fakten des Lebens. Im 20. Jahrhundert ist die mittlere Lebenserwartung von Männern von 45 auf 73 Jahre und von Frauen von 48 auf 79 Jahre gestiegen. Zu Anfang des 21. Jahrhunderts scheint sich dieser Trend weiter fortzusetzen. Dennoch blieb das maximal erreichbare Lebensalter praktisch gleich. So lebte z. B. in Schweden kein Mensch länger als 110 Jahre. Das bisher höchste – von einer Französin erreichte – Alter beträgt 122 Jahre. Auf der Ebene des Organismus kann Leben als interne Homöostase definiert werden. Wenn diese durch äußere Faktoren gestört wird, ermöglicht es die Organreserve, das Gleichgewicht wiederherzustellen. Diese Organreserve nimmt im Lauf des Lebens fast linear ab, und zwar bereits vom 30. Lebensjahr an. Schließlich kann selbst die kleinste Störung nicht mehr kompensiert werden. Dann tritt ohne eine wesentliche Krankheit der natürliche Tod ein.

20.1 Altern

Zur Orientierung

In praktisch allen Organen treten mit zunehmendem Alter Veränderungen auf. Im Herz-Kreislauf-System ist die Erhöhung des Blutdrucks mit Entwicklung einer altersphysiologischen Herzhypertrophie charakteristisch. An den Gelenken treten Verschleißerscheinungen auf (Arthrose). Besonders bei Frauen kommt es zur Osteoporose, die häufig zu Knochenbrüchen führt (Oberschenkelhalsfraktur). Das Alter selbst ist ein Risikofaktor. Die Zahl und die Schwere der Erkrankungen nehmen zu (Multimorbidität). Von den zahlreichen Theorien zum Alternsprozess kommt der Genregulationstheorie (Hutchinson-Gilford-Progerie-Syndrom) und der Theorie der freien Radikale eine besondere Bedeutung zu.

20.1.1 Altersbedingte Veränderungen des Organismus

Allgemeine Leistungsfähigkeit

Die physische Leistungsfähigkeit des Menschen hängt stark vom Alter ab. Dies wird sehr deutlich, wenn man die Weltrekordzeiten von Männern betrachtet, die beim Marathonlauf erzielt wurden. Bis zum 20. Lebensjahr nehmen die Rekordzeiten ab, d. h., die Laufleistung nimmt zu. Zwischen dem 20. und 30. Lebensjahr werden die besten Ergebnisse, also die kürzesten Laufzeiten, erreicht (➤ Abb. 20.1). Danach nehmen sie bis zum 70. Lebensjahr linear zu. Die Abnahme der maximalen Leistungsfähigkeit beträgt etwa 1% pro Jahr. Nach dem 70. Lebensjahr kommt es zu einem weiteren – jetzt steileren – Leistungsabfall, erkennbar an der Zunahme der Rekordzeiten. Ein Grund hierfür ist, dass die maximale Sauerstoffaufnahme mit zunehmendem Lebensalter abnimmt. Diese Abnahme ist jedoch vom Ausgangs- und Trainingszustand abhängig: So haben ältere Athleten und Spitzensportler eine genauso große oder sogar größere maximale Sauerstoffaufnahme als junge untrainierte Personen (➤ Abb. 20.2). Die altersbedingte Minderung der Leistungsfähigkeit betrifft die einzelnen Organsysteme in unterschiedlicher Weise, je nach deren spezifischen Gegebenheiten.

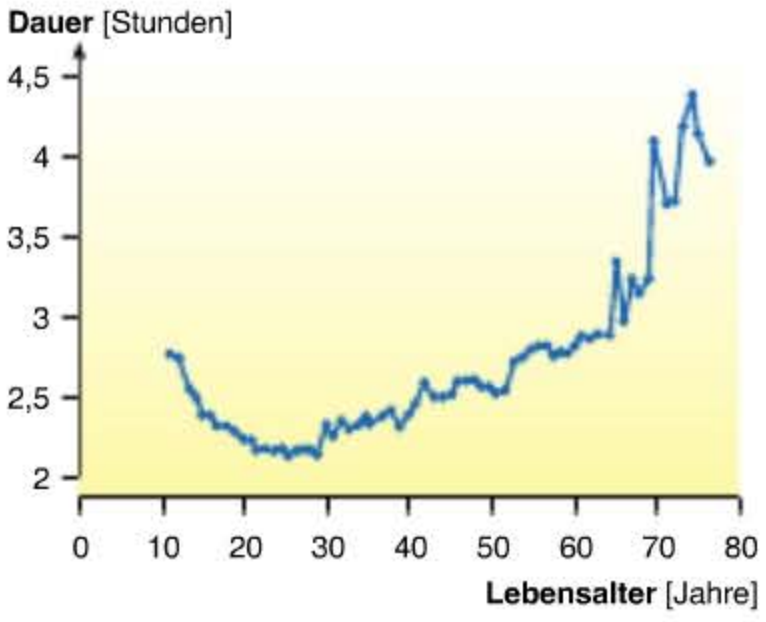


Abb. 20.1 Weltrekordzeiten beim Marathonlauf für Männer in Abhängigkeit vom Lebensalter.

Kardiovaskuläres System

Morphologische Veränderungen

Gefäßwiderstand und Blutdruck Ab dem 30. Lebensjahr nehmen der gesamte periphere und der elastische Gefäßwiderstand zu, insbesondere in der Aorta und den großen Arterien. Dies führt zu einer Verminderung der Windkesselfunktion. Der Anstieg des peripheren Widerstands führt dazu, dass sich die Nachlast erhöht und der arterielle Blutdruck zunimmt (➤ Abb. 20.3).

MERKE

Der Blutdruckanstieg ergibt sich aus mehreren altersphysiologischen und alterspathologischen Vorgängen, wird aber auch von psychosozialen Faktoren beeinflusst.

So entwickelten z. B. Nonnen eines Schweigeordens während eines Zeitraums von 20 Jahren keine Hypertonie, obwohl der Serumcholesterinspiegel und die Serumtriglyceride im gleichen Ausmaß zunahmen wie bei einem Vergleichskollektiv, das einen höheren Blutdruck entwickelte.

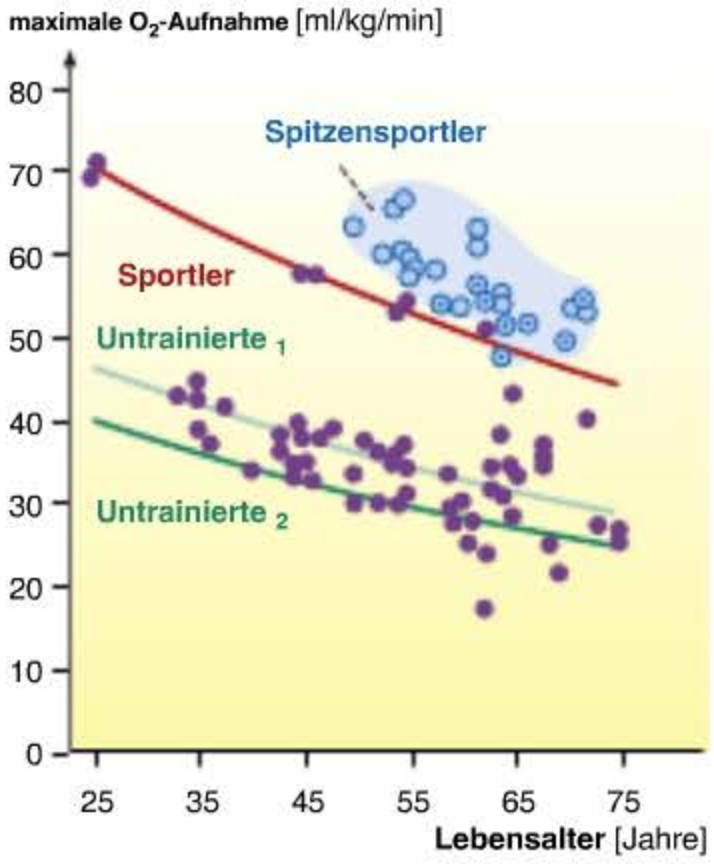


Abb. 20.2 Maximale Sauerstoffaufnahme bei Männern in Abhängigkeit vom Trainingszustand und Lebensalter. Die beiden unteren Kurven ergeben sich aus den Daten zweier verschiedener Studien mit untrainierten Personen.

Herzgewicht Parallel zum Blutdruckanstieg nimmt zwischen dem 30. und 80. Lebensjahr auch das Herzgewicht zu, was überwiegend auf einer Vermehrung der Muskelmasse beruht. Es entsteht also eine altersphysiologische Herzhypertrophie (➤ Abb. 20.3) – jenseits des 30. Lebensjahres nimmt das Herzgewicht bei Männern 1 g/Jahr, bei Frauen 1,5 g/Jahr zu. In echokardiographischen Untersuchungen ist dementsprechend die linksventrikuläre Wanddicke sowohl in der Systole als auch in der Diastole erhöht.

Klinik Arteriosklerose

Unter pathophysiologischen Bedingungen werden Alterungsprozesse beschleunigt, besonders dann, wenn bestimmte Risikofaktoren vorliegen. Dazu gehören der Bluthochdruck (essenzielle Hypertonie), die Zuckerkrankheit (Diabetes mellitus), das Rauchen, Hyperlipidämie und Adipositas. Es kommt zur Arteriosklerose mit der Gefahr der Minderdurchblutung. Diese hat an verschiedenen Organen schwerwiegende Folgen:

- Herz: Die Koronarsklerose führt bei Belastung zu Schmerzen im Brustbereich (Angina pectoris) und ist die häufigste Ursache für einen Herzinfarkt.
- Gehirn: Die Zerebralsklerose kann sich als Schlaganfall mit peripheren Ausfällen (Apoplex) oder als Demenz (s. u.) bei Befall der kleinen Gefäße manifestieren.
- Untere Extremität: Die Arteriosklerose der Becken- und Beingefäße zwingt den Patienten beim Gehen zu häufigen Pausen (Claudicatio intermittens).
- Niere und Auge: An der Niere führt eine chronische Arteriopathie zum Nierenversagen (Urämie), am Auge zur Retinopathie.

MERKE

Eine arterielle Hypertonie (Blutdruck über 160/95 mmHg) beschleunigt die Entwicklung einer Herzhypertrophie, die schließlich in eine Herzinsuffizienz übergehen kann. Im Alter ist die Herzinsuffizienz eine der häufigsten Krankheiten. Die Mortalität ist sehr hoch und nimmt nach dem 65. Lebensjahr exponentiell zu.

Koronarien Wie bei der Aorta nehmen die Wanddicke, der Gefäßdurchmesser und die Gefäßlänge der Koronargefäße zu, was als Schlängelung der epikardialen Koronaräste angiographisch gut zu erkennen ist. Die koronare Herzerkrankung wird mit dem Alter immer häufiger, bei Männern stärker als bei Frauen. Dabei sind meist mehrere Koronargefäße betroffen, weil möglicherweise vorhandene Risikofaktoren länger wirken können. Wenn bei älteren Patienten ein Myokardinfarkt auftritt, ist die Mortalität höher als bei jüngeren Patienten.

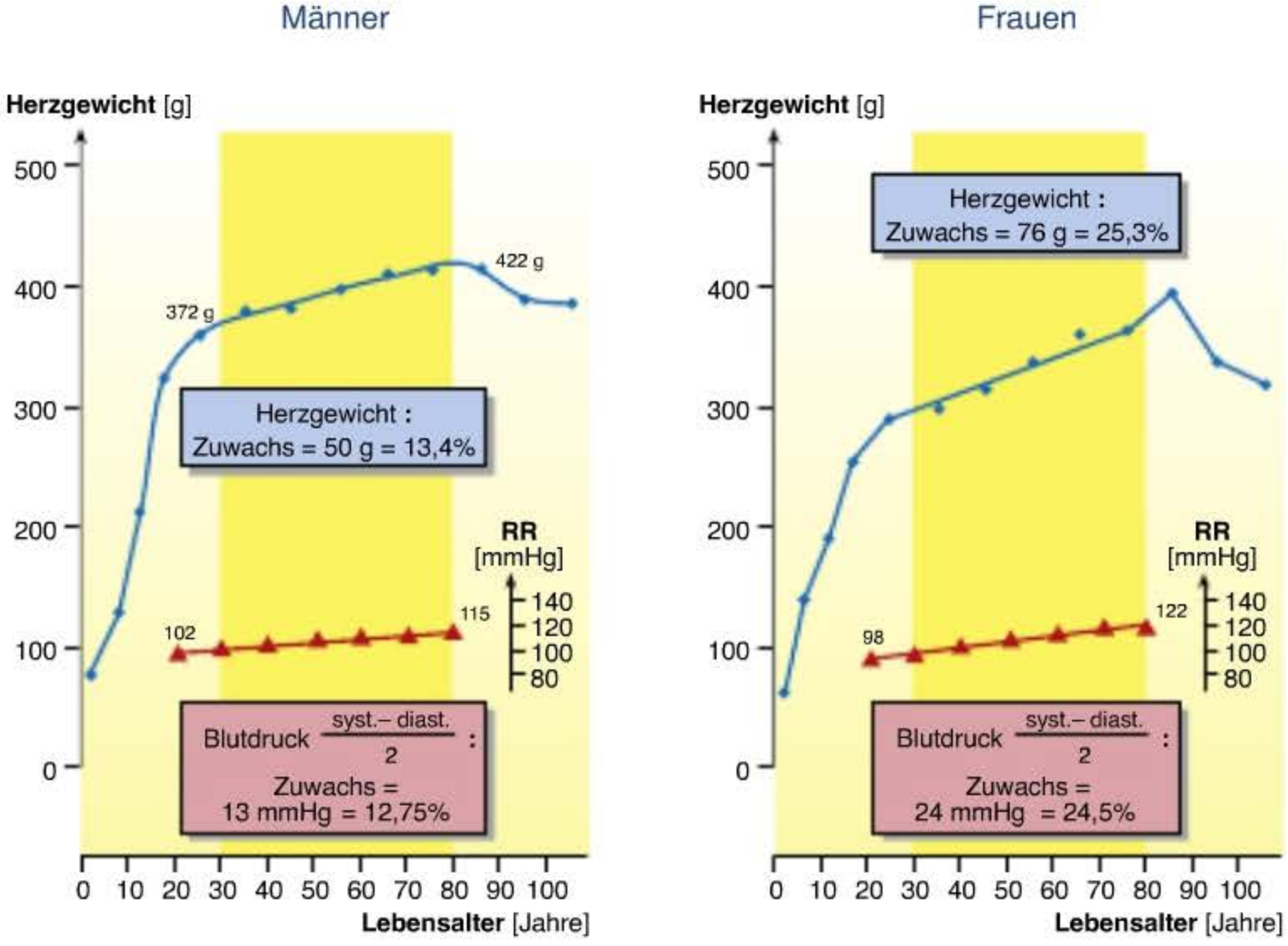


Abb. 20.3 Veränderungen von Herzgewicht und Blutdruck im Alter. Das Herzgewicht und der mittlere arterielle Blutdruck (RR) nehmen bei Männern und Frauen in Abhängigkeit vom Lebensalter zu.

Funktionsveränderungen

Erregungsleitungssystem Auch das Erregungsleitungssystem unterliegt einem Alterungsprozess. So nimmt im Sinusknoten die Zahl der Schrittmacherzellen – verglichen mit der Zellzahl im jugendlichen Alter – um ca. 15% ab. Es kommt zu einer Bindegewebsinfiltration. Obwohl der AV-Knoten seine Zellpopulation im Wesentlichen beibehält, wird die AV-Überleitung verzögert. Während die maximal mögliche Herzfrequenz bei Jugendlichen zwischen 180 und 200 Schlägen/min liegt, ist sie im 70. Lebensjahr auf etwa 140–160 Schläge/min reduziert. Die phasischen Variationen der Herzfrequenz mit der Atmung (respiratorische Arrhythmie) verschwinden. Supraventrikuläre und ventrikuläre ektopische Schläge kommen häufiger vor. Die Herzklappen verdicken sich, und Verkalkungen treten an der Basis der Aortenklappe und am Mitralklappenring auf.

MERKE

Ein plötzlicher Herztod aufgrund von kardialen Arrhythmien ist daher bei älteren Personen nicht ungewöhnlich.

β-adrenerge Stimulation und Ventrikelfüllung Der Noradrenalinspiegel im Plasma steigt um ca. 10–15% pro Lebensdekade an. Der Anstieg der Herzfrequenz bei β-adrenerger Stimulation mit Isoproterenol ist bei älteren Probanden weniger stark ausgeprägt. Die β-adrenergen Rezeptoren sind aber nicht nur für die Chronotropie und Inotropie, sondern auch für die Relaxation des Herzens während der Diastole wichtig.

195 Text: Ansprechbarkeit der β-adrenergen Rezeptoren

Bei 60–80-jährigen Männern dauert die isovolumetrische Relaxation 15–20% länger. Daher ist die frühe diastolische Füllung verkürzt. Auch die zunehmende Steifheit des Ventrikels trägt dazu bei, dass die Ventrikelfüllung beeinträchtigt wird (diastolische Dysfunktion). Das frühdiastolische Füllungsvolumen des linken Ventrikels nimmt bereits ab dem 20. Lebensjahr ab. Diese Abnahme hat einen linearen Verlauf. Kompensatorisch nimmt die Bedeutung der Vorhofkontraktion mit dem Alter zu. Die Systole des Vorhofs trägt im jugendlichen Alter nur etwa 15% zur Ventrikelfüllung bei. Im hohen Alter steigt dieser Beitrag bis zu 40% des Füllungsvolumens an.

Atemwege

Morphologische Veränderungen

Nase Mit fortschreitendem Lebensalter atrophieren in der inneren Nase Schleimhaut und Bindegewebe. Infolge der Atrophie der mukösen Drüsen und deren exkretorischer Gänge nimmt die Leistung des mukoziliären Apparats ab. Zusätzlich ist die Durchblutung vermindert. Dadurch wird die Nasenschleimhaut trockener, und die nasalen Sekrete sind visköser. Als Folge davon schnarchen von den 60–65-Jährigen mehr als 60% der Männer und etwa 40% der Frauen.

Lunge Wie jedes andere Organ verändert sich auch die Lunge im Alter. Zusätzlich ist sie ständig exogenen Faktoren ausgesetzt. Mit jedem Atemzug werden Bakterien und Viren, aber auch Staubteilchen sowie Gase und Dämpfe inhaliert, auf die das bronchopulmonale System reagieren muss. Treten in diesem Gleichgewicht zwischen Reiz und Reaktion Störungen auf, können irreversible Schäden entstehen – insbesondere an den Strukturelementen der Lunge. Es kommt zum Umbau der elastischen und kollagenen Fasern, zu Änderungen in der Lokalisation und Lagerung der Fasern zueinander.

Klinik **Altersemphysem und Bronchiektasen**

Insbesondere durch chronische Bronchitiden werden Alveolarsepten zerstört, sodass die Alveolen sich vergrößern und fusionieren. Es entsteht das Altersemphysem. Da diese Prozesse häufig nicht gleichmäßig in allen Lungenbereichen ablaufen, können sich lokale Emphysemblasen bilden. Spielen sich derartige, die elastischen und kollagenen Fasern zerstörende Prozesse in den Bronchialwänden ab, entwickeln sich Bronchiektasen. Dies sind irreversible zylindrische, sackförmige oder variköse Erweiterungen der Bronchien.

Diese Alterungsvorgänge beeinflussen auch die Atemmechanik und haben Rückwirkungen auf den Gasaustausch. Es kommt zu größeren Inhomogenitäten des Ventilations-Perfusions-Koeffizienten in verschiedenen Abschnitten der Lunge.

MERKE

Im Alter von 80 Jahren ist die Lungenoberfläche um ca. 30% reduziert. Die Vitalkapazität nimmt vom 20. bis zum 65. Lebensjahr um ca. 22% ab.

Funktionsveränderungen

Mit zunehmendem Lebensalter nimmt der arterielle P_{O_2} linear ab. Bei Männern sinkt er bis zum 70. Lebensjahr unter 80 mmHg. Zwar werden dadurch noch keine bedrohlichen Werte erreicht, sicherlich sind aber die Reserven erheblich eingeschränkt. Ab einem arteriellen P_{O_2} von 60 mmHg ist mit einer hypoxiebedingten Widerstandserhöhung im Pulmonalkreislauf zu rechnen, da die Pulmonalgefäße im Gegensatz zu den Gefäßen des großen Kreislaufs bei Sauerstoffmangel mit einer Konstriktion reagieren. Daher kann bei gesunden älteren Personen bereits eine geringe Belastung zu einer Druckerhöhung im Lungenkreislauf führen.

Klinik **Bronchitis im Alter**

Im höheren Alter treten als Folge der verminderten Abwehrschwäche des Immunsystems (s. u.) häufiger ernstere Bronchitiden auf, die besonders dann gefährlich werden, wenn sie sich in den Bronchiolen abspielen.

Stimme

Die mittlere Stimmlage ändert sich im Laufe des Lebens zweimal: In der Pubertät sinkt sie mit der Größenzunahme des Kehlkopfs und der Längenzunahme der Stimmlippen beim Jungen um etwa eine Oktave, beim Mädchen um etwa eine Terz. Jenseits des 60. Lebensjahres erhöht sich bei Männern die mittlere Stimmlage, bei Frauen sinkt sie. Sowohl die kollagenen als auch die elastischen Bindegewebsfasern der Stimmlippen degenerieren, das Epithel dünnt aus. Dyschylie und Atrophie der Schleimdrüsen der Taschenfalten führen zu der typischen Altersstimme, die durch Brüchigkeit und verkürzte Tonhaltedauer charakterisiert ist. Zusätzlich wird die Modulationsfähigkeit der Stimme geringer. Der Stimmumfang nimmt bei Frauen in den hohen, bei Männern in den tiefen Tonlagen ab. So sind bei Sängern Bühnenauftritte nach dem 55. Lebensjahr häufig nicht mehr möglich.

Immunsystem

Blutbild Das periphere Blutbild ändert sich im Zuge des Alterns nicht, obwohl das aktive Knochenmark durch Fett- und Bindegewebe ersetzt wird.

T-Zellen Die Größe des Thymus nimmt mit Beginn des Erwachsenenalters regelmäßig und erheblich ab. Diese Thymusinvolution betrifft vor allem die immunologisch entscheidende lymphozytenreiche Thymusrinde. Während die Gesamtzahl der T-Zellen im Organismus gleich bleibt, verändern sich die Subpopulationen – so nehmen z. B. die T-Stammzellen im Blut altersabhängig ab.

Klinik Relative Immuninsuffizienz

Die Depression von T-Zell-Funktionen könnte für die zunehmende Häufigkeit von Entzündungskrankheiten verantwortlich sein. Sie könnte auch für die mangelnde Eliminierung entarteter Zellen und damit für die Zunahme maligner Neubildungen eine Rolle spielen. Daher ist eine relative Immuninsuffizienz für den Alterungsprozess typisch.

Antikörper Im Gegensatz zu den T-Zellen sind die B-Zellen unmittelbar für die Synthese von Antikörpern verantwortlich. Ihre Gesamtzahl ändert sich während des Alterungsprozesses nicht. Während der Gesamtimmunglobulinspiegel gleich bleibt, steigen die IgG- und IgA-Spiegel im Serum altersabhängig an. Die IgM-Konzentration dagegen bleibt konstant oder fällt ab. Die Iso- und Heteroantikörper nehmen ab, während die Autoantikörper zunehmen. Diese Autoantikörper sind z. B. gegen Thyreoglobulin, Zellkern-Antigen, DNA und gegen körpereigene Immunglobuline (z. B. Rheumafaktoren) gerichtet, verursachen aber keine klinischen Erscheinungen.

Niere

Parenchymveränderungen

Nach der Geburt nimmt das absolute Volumen des renalen Kortex zu und erreicht während der 3. Lebensdekade ein Maximum. Danach atrophieren die Nieren langsam, und zwar in der Rinde stärker als im Mark. Der Parenchymschwund beruht darauf, dass die Glomeruli sklerosieren und die Zahl der Nephrone abnimmt. Die zugehörigen Tubuli werden atrophisch oder gehen zugrunde. Das Interstitium ist fast vollständig frei von entzündlichen Veränderungen.

Funktionseinschränkungen

Glomeruläre Filtrationsrate Beginnend mit dem 30. Lebensjahr nimmt die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) ab. Bei 80–90-Jährigen beträgt sie nur noch 50% des Durchschnittswerts von 20-Jährigen. Auch der renale Plasmafluss nimmt zwischen dem 20. und 90. Lebensjahr um ca. 53% ab. Allerdings bleibt die Creatininkonzentration im Plasma gleich oder steigt nur unwesentlich an, weil sie sich erst dann verändert, wenn die GFR bereits auf ein Viertel ihrer normalen Größe abgefallen ist (sog. blinder Bereich, ➤ Abb. 10.10). Parallel zur Abnahme der GFR zeigt die Niere eine verminderte Konzentrations- und Verdünnungsfähigkeit.

Natrium- und Säureausscheidung Klinisch bedeutsam ist die bei älteren Personen verzögerte Anpassungsfähigkeit der Nieren, bei Natriumrestriktion die Urinnatriumausscheidung zu reduzieren. Diese längere Adaptationszeit führt bei älteren Patienten zu Natriumverlusten. Unter einer Säurebelastung mit Ammoniumchlorid zeigt sich bei älteren Patienten zudem eine verminderte Fähigkeit zur renalen Säureausscheidung.

MERKE

Da viele Medikamente renal eliminiert werden, muss die Einschränkung der Nierenfunktion im Alter bei der Pharmakotherapie berücksichtigt werden.

Wasser- und Kaliumhaushalt Das Körperwasser nimmt – bezogen auf das Körpergewicht – jenseits des 50. Lebensjahres ab. Dies beruht im Wesentlichen auf einer Verminderung der intrazellulären Flüssigkeit. Diese ergibt sich daraus, dass die Muskelmasse abnimmt und der Fettgewebsanteil relativ zunimmt; Fettgewebe enthält weniger Wasser als Muskulatur. Da Fettgewebszellen auch weniger Kalium enthalten, nimmt der Gesamtkörpergehalt an Kalium ebenfalls ab.

Hormonelle Funktionen Auch die Stimulierbarkeit der Plasmareninaktivität ist vermindert. Dies kann dadurch erklärt werden, dass die Reninspeicher im juxtaglomerulären Apparat abnehmen oder dass die Reninfreisetzung reduziert ist. Da im Alter die Ansprechbarkeit auf Sympathikusreize vermindert ist, werden die vom Sympathikus innervierten juxtaglomerulären Zellen weniger aktiviert. Die Aldosteron- und die ADH-

Sekretion sind als Folge einer gestörten Funktion der Neurohypophyse ebenfalls vermindert.

Klinik Regulation des Durstgefühls
Durst und Trinken werden durch den Hypothalamus reguliert. Hierbei regelt die Plasmaosmolalität die ADH-Freisetzung. Auch Angiotensin II ist am Durstgefühl beteiligt. Die reduzierte Ansprechbarkeit auf osmotische und sympathische Reize erklärt das bei älteren Menschen häufig beobachtete verminderte Durstgefühl.

Gastrointestinaltrakt

MERKE
Wegen der enormen Funktionsreserven des Magen-Darm-Trakts sind altersbedingte Ausfallerscheinungen relativ gering.

Zähne Unverträglichkeitserscheinungen für bestimmte Speisen sind oft darauf zurückzuführen, dass das Gebiss defekt ist und die Speisen nicht mehr richtig zerkleinert werden können. Wegen eines mangelhaften Zahnstatus besteht bei 26% der 70–80-Jährigen eine maximale Kauunfähigkeit.

Ösophagus Den Motilitätsstörungen des Ösophagus liegt Organdilatation (Presbyösophagus) oder fehlende Peristaltik zugrunde. Durch gezielte Röntgenuntersuchungen lässt sich bei 69% der über 70-Jährigen eine Hiatushernie feststellen. Diese ist auf eine Erschlaffung des Bandapparats oder eine verstärkte Bauchpresse bei Obstipation zurückzuführen. Hierbei werden Magen(anteile) oder auch andere Baucheingeweide durch das Zwerchfell in den Brustraum verlagert. Tritt eine Refluxösophagitis auf, muss die Zwerchfellhernie operiert werden.

Magen Die Magenmotilität nimmt im Alter deutlich ab. Als klassische Alterserscheinung gilt die Magenschleimhautatrophie, die mit einer verminderten Säureproduktion einhergeht.

Dünndarm Mit zunehmendem Lebensalter ist die Absorptionskapazität des Dünndarms reduziert. Vor allem die Vitamine B_1, B_{12} und A sowie Carotin und Folsäure werden in geringerem Maße resorbiert.

Dickdarm Mindestens 25% der älteren Personen leiden an Obstipation. In der Altersgruppe über 70 Jahren nimmt jeder Zweite Abführmittel.

Klinik Divertikel und Polypen
Divertikel Als Folge der Obstipation, aber auch der Bewegungsarmut und einer ballaststoffarmen Ernährung kann eine **Divertikulose** entstehen, die bei 40% der über 70-Jährigen gefunden wird. Hierbei handelt es sich um Ausstülpungen der Darmwand in Dickdarmabschnitten mit hohem Innendruck, vor allem im Bereich des Colon descendens und des Colon sigmoideum. Als Komplikation kann z. B. infolge von Kotretention eine Entzündung **(Divertikulitis)** auftreten.

Polypen Auch Dickdarmpolypen finden sich mit zunehmendem Lebensalter häufiger. Bei über 40% der 70-Jährigen lässt sich ein adenomatöser Kolonpolyp nachweisen. Es besteht die Gefahr der malignen Entartung. Daher muss jeder Polyp des Darmtrakts vollständig abgetragen und histologisch untersucht werden.

Sexualfunktionen

Weibliche Gonadenfunktion

Ein einschneidendes Ereignis im Leben einer Frau ist das **Klimakterium.** Es umfasst den Übergang vom Fortpflanzungsalter in die Periode der reproduktiven und hormonellen Ruhe der Ovarien.

Die **Menopause** beschreibt den Zeitpunkt der letzten Menstruation, der ein Jahr lang keine ovariell gesteuerte uterine Blutung folgt. Das mittlere Menopausenalter beträgt in Mitteleuropa 52 Jahre. Durch den Östrogenmangel treten organische und metabolische Veränderungen (Osteoporose, s. u.) auf.

Die **sexuelle Aktivität** nimmt mit dem Alter ab. Dies ist u. a. auf das häufig verschlechterte Allgemeinbefinden zurückzuführen, das mit Hitzewallungen, Schwindel, Nervosität, Reizbarkeit und Depressionen einhergehen kann. In späteren Jahren kommt eine Atrophie der äußeren und inneren Genitalien hinzu. Das Gewicht der Ovarien nimmt bis zum 20. Lebensjahr auf etwa 10 g zu. Nach dem 30. Lebensjahr nimmt es ab und erreicht zwischen dem 50. und 60. Lebensjahr mit etwa 4 g seinen niedrigsten Wert. Dies ist auf die Sklerose der ovariellen Gefäße und auf ein Absinken der für die Steroidbiogenese wichtigen Enzyme zurückzuführen.

Männliche Gonadenfunktion

Im Vergleich zu den weiblichen Gonaden nimmt die Funktion der männlichen Gonaden erst später ab. Doch auch der Mann ist mit zunehmendem Alter sexuell weniger aktiv. Seine sexuellen Reaktionen erfolgen langsamer und sind in ihrer Intensität herabgesetzt. Samenmenge und -qualität nehmen ab.

Bewegungsapparat und Haut

Bewegungsapparat

Die häufigste generalisierte Knochenerkrankung ist die **Osteoporose.** Sie betrifft Frauen im Alter von 50–60 Jahren sechsmal häufiger als Männer und ist Ausdruck für eine Abnahme der Osteoblastenaktivität bei gleichzeitiger Zunahme der Osteoklastentätigkeit. In der Folge kommt es zu Störungen der Mineralisierung, die Mikrohärte des Knochengewebes nimmt ab. Es treten vermehrt Frakturen auf, besonders häufig sind Oberschenkelhalsfrakturen.

Klinik Osteoporose und Arthrose

Osteoporose Die Osteoporose betrifft in erster Linie Wirbelsäule und Becken. Äußerlich ist sie an der Abnahme der Körpergröße mit zunehmender Rundrückenbildung (Brustkyphose) und am prominenten Abdomen zu erkennen.

Arthrose Jenseits des 60. Lebensjahres weisen etwa 80% aller Menschen deutliche Verschleißprozesse an den Hüft- und Kniegelenken (Arthrose) auf. Hierfür sind zum Teil die Abnahme der Muskelkraft und der Kontraktionsgeschwindigkeit sowie die Herabsetzung der Nervenleitungsgeschwindigkeit verantwortlich. Diese Faktoren haben nämlich eine Stoßdämpfungsfunktion für die Gelenke.

Haut

Der Kollagengehalt der Haut des alten Menschen ist deutlich vermindert. Es kommt zu einem Verlust der Rückstellkraft. Die Haut ist leichter verletzlich, die Wundheilung ist verzögert. Die gealterte Haut wird atrophisch und weist eine feine Fältelung auf. Zusätzlich treten braune Hautflecken auf, die bis zu einige Quadratzentimeter groß werden können (Alterspigmentierungen).

Gehirn

Morphologische Veränderungen

Die morphologisch fassbaren Veränderungen im alternden Gehirn sind relativ gering. Eine messbare Gewichtsabnahme des Gehirns tritt erst ab dem 65. Lebensjahr ein mit einer Beschleunigung jenseits des 80. Lebensjahres.

Entsprechend den relativ geringen morphologischen und physiologischen Veränderungen des Gehirns im Alter bleiben auch die intellektuellen Funktionen und kognitiven Fähigkeiten erstaunlich lang erhalten. Das Alter wird heute nicht mehr als eine Lebensphase angesehen, die primär mit einem Verlust von Fähigkeiten und Fertigkeiten einhergeht, sondern als ein Lebensabschnitt, in dem neue Qualitäten, Kenntnisse und neues Wissen entstehen können.

Klinik Veränderungen im Gehirn

Hirnatrophie Eine Hirnatrophie betrifft vor allem den Frontallappen. Die Hirnwindungen werden schmaler, die Furchen sind verbreitert, die inneren und äußeren Liquorräume sind erweitert. Die Nervenzellen schrumpfen und lagern ein gelblich braunes „Abnutzungspigment", das Lipofuscin, ein. Lipofuscin akkumuliert in Lysosomen und besteht u. a. aus ungesättigten oxidierten Fettsäuren, die entstehen, weil die zellulären antioxidativen Mechanismen versagen (➤ Kap. 20.1.2).

Durchblutung Hinsichtlich der globalen Durchblutung und des globalen Stoffwechsels des Gehirns scheint es zwischen dem 3. und 7. Lebensjahrzehnt keine altersbedingten Veränderungen zu geben. Erst nach dem 80. Lebensjahr nimmt die Hirndurchblutung ab und der zerebrale Gefäßwiderstand deutlich zu. Dann sind auch globaler Sauerstoff- und Glucoseverbrauch vermindert.

Integrative Funktionen

EEG und Schlaf Im Elektroenzephalogramm (EEG) treten Veränderungen jenseits des 60. Lebensjahres auf. Der α-Rhythmus wird beim Öffnen der Augen schlechter blockiert. Der Gipfel des α-Frequenzbandes wird zu langsameren Frequenzen hin verschoben, die θ- und δ-Aktivität nehmen ebenso wie die schnelle β-Aktivität eher zu. Mit zunehmendem Alter werden Gesamtschlafdauer und Tiefschlafphasen verkürzt. Der Schlaf wird häufig flacher.

Intelligenz Einbußen in der Intelligenz sind erst nach dem 80. Lebensjahr nachweisbar. Dabei kommt es zu Kompensationsprozessen. Intelligenz wird eingeteilt in „kristalline" und „fluide" Intelligenz. „Fluide" Intelligenz ist die Fähigkeit zur Lösung von abstrakten, komplexen und neuartigen Problemen. Sie ist an neurale Strukturen gebunden. Die „kristalline" Intelligenz bestimmt die inhaltliche Ausgestaltung von Denken, Wissen und Ausdrucksfähigkeit und schließt das Vermögen ein, sich Kulturwissen und Lebenserfahrungen anzueignen. Im Alter kommt es zu einem Rückgang der „fluiden" Intelligenz, während die „kristalline" Intelligenz eine höhere Stabilität zeigt und sogar zunehmen kann („Weisheit des Alters").

MERKE

Auch im hohen Alter sind Lernkapazität und Intelligenz noch relativ gut erhalten, die Leistungsgrenze wird allerdings früher erreicht. Ältere Menschen benötigen mehr Zeit in Erinnerungstests. Allerdings können schlechteres Selbstbild, geringes Selbstvertrauen, Unsicherheit und Ängstlichkeit bei älteren Menschen nicht nur die Aufnahme, sondern auch das Abrufen von Informationen beeinträchtigen.

Demenz

Klinik Demenz

Kriterien Abzugrenzen vom physiologischen Altern des Gehirns sind Krankheitsprozesse, die zu deutlichen bzw. schweren Einbußen der Hirnleistung führen. Von einer Demenz spricht man, wenn mehrere höhere kortikale Funktionen beeinträchtigt sind. Nach der 10. Revision der internationalen Klassifikation psychischer Störungen (ICD 10) gelten folgende Demenz-Kriterien:

- Abnahme des Gedächtnisses und mindestens einer weiteren intellektuellen Funktion (z. B. Urteilsvermögen und Denken) in einem alltagsrelevanten Ausmaß,
- Störung der Affektkontrolle und des Sozialverhaltens,
- Ausschluss eines vorübergehenden Verwirrtheitszustands,

- Mindestdauer der Symptome von 6 Monaten.

Alzheimer-Krankheit (AK) Die häufigste Ursache einer Demenz im Alter ist die AK. Ihr Anteil an der Gesamtzahl der Demenzen beträgt in Europa etwa 50%, kann aber im hohen Alter bis zu 80% betragen. Die Häufigkeit der AK bei über 65-Jährigen wird auf 7% geschätzt.

- **Symptome:** Die Erkrankung beginnt schleichend und verläuft progredient. Frühsymptome sind Gedächtnisstörungen, nachlassende räumliche und zeitliche Orientierung, eine Abnahme des Wortschatzes, begleitet von Schwierigkeiten beim Benennen, sowie emotionale Defizite wie Antriebs- und Interessenverlust. Im weiteren Krankheitsverlauf kommen nachlassendes Denk- und Urteilsvermögen hinzu. Der Erkrankte kann sich nicht mehr selbst versorgen. Im fortgeschrittenen Stadium ist keine relevante sprachliche Verständigung mit dem voll pflegebedürfigen Patienten mehr möglich. Innerhalb von durchschnittlich 8–9 Jahren tritt der Tod ein.
- **Ätiologie und Pathogenese:** Es scheinen unterschiedliche Ätiologien in eine relativ einheitliche pathogenetische Endstrecke einzumünden. Neuropathologische Marker des Krankheitsprozesses sind extrazelluläre amyloide Plaques, Neurofibrillen, neuronale und synaptische Dysfunktion sowie Verlust von Neuronen und Synapsen. Die pathogenetischen Zusammenhänge zwischen diesen Markern sind nicht geklärt. Neuere Untersuchungen an transgenen Mäusen deuten darauf hin, dass Zellverluste sogar lokal unabhängig von den neurotoxischen amyloiden Plaques, die mit neuronalen Zelluntergängen assoziiert sind, auftreten können. Nachgewiesene Krankheitsursachen sind genetische Mutationen im Amyloidvorläuferprotein-Gen auf Chromsom 21 und in den Presenilin-1- und -2-Genen auf den Chromosomen 14 und 1 bei präsenilen Fällen, die letztlich zu einer erhöhten Freisetzung und Aggregation von β-Amyloid führen. Diese Mutationen sind jedoch nur für ca 1% der AK verantwortlich. Für die senilen Formen werden ebenfalls multiple Krankheitsursachen angenommen. Als gesicherte Risikofaktoren gelten Alter, familiäre Belastung und das Vorliegen des Apolipoproteins E4, dessen Genort auf Chromosom 19 liegt. Neuere Befunde stützen die Hypothese einer Einwanderung von Herpes-simplex-Viren ins Gehirn infolge von Altersveränderungen. Bei gleichzeitigem Vorhandensein des Apolipoproteins E4 soll es zur Krankheitsmanifestation kommen. Als protektive Faktoren werden Östrogengabe (Verminderung der β-Amyloid-Produktion) und Antiphlogistika diskutiert, die für die Entzündungsreaktion relevant sind.
- **Therapie:** Eine kausale Therapie ist nicht bekannt. Eine symptomatische Behandlung der kognitiven Störungen mit Antidementiva (Cholinesterasehemmer) und der Verhaltensstörungen mit Antipsychotika kann hilfreich sein.

Vaskuläre Demenzen Vaskuläre Demenzen (VD) sind mit ca. 20% die zweithäufigste Ursache der Demenz im Alter. Sie sind der pathophysiologische Endpunkt von ischämischen und hämorrhagischen Infarkten. Der intellektuelle Abbau bei VD ist entsprechend der unterschiedlichen Lokalisation und Größe der Läsionen nicht einheitlich. Im Allgemeinen wird ein schrittweiser kognitiver Leistungsabbau beobachtet.

- **Krankheitsbilder:** Unter dem Begriff VD werden verschiedene Krankheitsbilder subsumiert. Die häufigsten Vertreter sind:
  - vaskuläre Demenz mit akutem Beginn: rasche und plötzliche Demenzentwicklung nach mehreren Infarkten; Ursachen sind z. B. Thrombembolien, Blutungen, hypoxische Schädigung nach Reanimation,
  - Multiinfarkt-Demenz (MID): vorwiegend kortikale Infarkte infolge von Embolien und Gerinnungsstörungen, langsame Progression des demenziellen Syndroms,
  - subkortikale vaskuläre Demenzen: meist kleine runde Infarkte (Lakunen) vor allem in den Stammganglien, der inneren Kapsel, im Thalamus und Hirnstamm; es kommt zu einem progredienten intellektuellen Abbau.
- **Ätiologie und Pathogenese:** Neben den makroangiopathisch bedingten thrombembolischen Ursachen ist die Mikroangiopathie quantitativ bedeutsam für die VD. Sie entwickelt sich auf dem Boden einer chronischen Hypoxie bei Strömungseinengungen in den größeren Gefäßen. Risikofaktoren sind wie bei AK familiäre genetische Belastung und das Vorliegen des Gens für Apolipoprotein E4. Erhöhte Cholesterinwerte, Hypertonie und Arteriosklerose stellen weitere Risikofaktoren dar.
- **Therapie:** Die Behandlung der Risikofaktoren steht im Vordergrund. Eine symptomatische Behandllung der kognitiven und Verhaltensstörungen ist begrenzt möglich.

Basalganglienerkrankungen Klinische Leitsymptome der **Lewy-Körperchen-Erkrankung** sind die deutlichen Fluktuationen der kognitiven Symptome, psychiatrische Symptome und ein akinetisches, rigides Parkinson-Syndrom. Neuropathologisch ist die Erkrankung durch eosinophile, zytoplasmatische Einschlüsse, die sog. Lewy-Körperchen, im Hirnstamm, Kortex und Neokortex charakterisiert. Die Pathogenese dieser Einschlüsse ist nicht bekannt. Ebenso ist eine kausale Therapie nicht verfügbar.

Im Vordergrund des **Morbus Parkinson** stehen die neurologischen Kardinalsymptome Tremor, Rigor und Akinese. Bei durchschnittlich 40% der Parkinson-Patienten entwickelt sich eine Demenz. Die Demenzinzidenz liegt 6-fach höher als bei gesunden Kontrollpersonen. Die kognitiven Störungen betreffen vor allen die räumlich-visuelle Orientierung und das Problemlösen. Deutlich werden diese kognitiven Störungen meist erst im fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung. Pathogenetisch findet sich ein Untergang von dopaminergen Neuronen in den Stammganglien, der für die motorische Symptomatik verantwortlich ist. Bei demenzieller Symptomatik werden gehäuft im neokortikalen und limbischen System Lewy-Körperchen gefunden, weshalb Beziehungen zur Lewy-Körperchen-Erkrankung diskutiert werden. Der naheliegende Zusammenhang zwischen Lewy-Körperchen und Demenz wird allerdings kontrovers diskutiert. Im Gegensatz zur motorischen Symptomatik ist die Demenzsymptomatik therapeutisch kaum zu beeinflussen.

Sinnesorgane

Auge

Während des gesamten Lebens nimmt die Augenlinse an Masse und Volumen zu. Denn während der gesamten Lebensspanne bilden sich vom Linsenäquator ausgehend neue Zellen, die sich wie Jahresringe eines Baumes auf die bereits vorhandenen Linsenfasern auflegen (appositionelles Wachstum). Mit 70 Jahren ist die Linse daher etwa dreimal so schwer wie die Linse eines Neugeborenen.

Presbyopie Die bekannteste Alterserscheinung ist die Presbyopie, d. h. der Verlust der Akkommodationsfähigkeit aufgrund einer Verminderung der Eigenelastizität der Linse. Sie beginnt bei einem Normalsichtigen im Alter von 45 Jahren. Zwischen dem 60. und 65. Lebensjahr hat die Linse ihre Fähigkeit zur Verformung (Akkommodation) völlig eingebüßt.

Weitere Veränderungen Zusätzlich kommt es zur Gelbverfärbung von Hornhaut und Linse. Aufgrund von Veränderungen in der Hornhautoberfläche entwickelt sich ein **Astigmatismus.** Durch die Engerstellung der Pupille **(Altersmiose)** wird der Lichteinfall und damit die Leuchtstärke des Bildes auf der Netzhaut vermindert. Außerdem treten in höherem Alter Trübungen der Augenlinse auf, die weltweit zur Erblindung von etwa 2 Mio. Menschen führen (grauer Star, Cataracta senilis). Bei erheblich eingeschränkter Sehkraft wird eine Staroperation durchgeführt.

Gehör

Die Altersschwerhörigkeit **(Presbyakusis)** ist durch eine Degeneration der Sinneszellen des Corti-Organs vor allem an der Basalwindung charakterisiert, was zum Hochtonverlust führt. Es kommt aber auch zum Abbau neuraler und zentraler Hörbahnanteile. Beim sog. Cocktailparty-Effekt wird das noch erhaltene Hörfeld im Tieftonbereich durch die überwiegend tieffrequenten Umweltgeräusche maskiert. Dadurch verschlechtert sich die ohnehin eingeschränkte Sprachdiskrimination.

Geruch und Geschmack

Auch Störungen der Geschmacksempfindung **(Hypo- bzw. Ageusie)** und Geruchsempfindung **(Hypo- bzw. Anosmie)** treten im Alter gehäuft auf.

20.1.2 Hypothesen zum Alterungsprozess

Der Alterungsprozess des Menschen verläuft interindividuell sehr unterschiedlich. Das biologische Alter muss nicht zwangsläufig mit dem kalendarischen Alter übereinstimmen. Manche Menschen bleiben körperlich und/oder geistig erstaunlich lange jung. Andere altern bereits relativ früh. Es ist daher gewagt, eine einheitliche Theorie des Alterns aufzustellen.

Hypothese der „Lebenssubstanz“ Auf einer mehr philosophischen Betrachtung beruht die Ansicht, dass das Altern durch das Aufbrauchen der Lebenssubstanz bedingt ist. Wie eine Kerze abbrennt, so soll auch die Lebenssubstanz mehr oder weniger langsam verzehrt werden.

Hypothese der kosmischen Strahlung Auch die kosmische Strahlung wurde als auslösender Faktor vermutet. Das Flugpersonal (Piloten, Stewardessen) ist berufsspezifischen Belastungen ausgesetzt, da die Strahlenbelastung in den üblichen Reiseflughöhen höher ist als die Belastung durch die Hintergrundstrahlung am Boden. Es konnten bisher aber keine Hinweise auf eine erhöhte Mortalitätsrate bei dieser Berufsgruppe gefunden werden.

Hypothese der Bakteriengifte Nach einer anderen Vorstellung sollen Gifte und Stoffwechselprodukte von Bakterien für das Altern verantwortlich sein (Ilja Iljich Metschnikow, 1845 bis 1916, Nobelpreis für Physiologie und Medizin 1908). Im Blut alter Menschen scheinen wachstumshemmende Stoffe vorhanden zu sein, denn Fibroblastenkulturen wachsen im Serum von alten Probanden langsamer und sterben früher ab.

Hypothese der Abnutzung Die Abnutzungstheorie geht davon aus, dass Teile des Organismus Verschleißerscheinungen – ähnlich dem Verschleiß von Teilen einer Maschine – aufweisen. Schließlich sind die Schädigungen so groß, dass lebenswichtige Organe ihre Funktion einstellen.

Hypothese des genetischen Programms Nach einer anderen Auffassung altert der Mensch nach einem genetisch determinierten Programm. Hierfür wird angeführt, dass die Nachkommen von Personen, die ein sehr hohes Alter erreicht haben, ebenfalls eine höhere Lebenserwartung haben. Weiterhin ist bei Säugetieren die Zeit bis zum Erreichen der Geschlechtsreife eng mit der maximalen Lebensspanne korreliert: Je länger die Zeit bis zum Eintritt in die Fortpflanzungsphase dauert, umso später setzt die Alterung ein.

Die Genregulationstheorie nimmt an, dass die 3 Abschnitte des Lebens, „Entwicklung“, „Fortpflanzung“ und „Alter“, durch die Aktivierung oder Repression bestimmter Gene gesteuert werden. Damit kann erklärt werden, warum die Anpassungsfähigkeit an die Umwelt allmählich schlechter wird, nachdem die Geschlechtsreife erreicht ist. Es wird auch verständlich, dass innerhalb einer Spezies die Lebensspanne annähernd gleich ist. Mit dieser Theorie lässt sich auch das Hutchinson-Gilford-Progerie-Syndrom erklären (➤ Abb. 20.4). Bei der Geburt sind Kinder mit dieser Erkrankung normal. Am Ende des 1. Lebensjahres vermindert sich das Wachstum, und es setzt eine vorzeitige Alterung ein mit Arthritis, Arteriosklerose und koronarer Herzerkrankung. Die Lebenserwartung beträgt zwischen 7 und 27 Jahren. Es wird maximal die Körpergröße eines 5-Jährigen erreicht. Typisch sind der große Kopf, die Glatzenbildung, hervortretende Augen, prominente Venen am Kopf, Hakennase und irreguläre Zahnentwicklung. Die Gene für die normale Entwicklung und Reifung scheinen bei dieser seltenen Krankheit (10 Fälle in Europa, 30 Fälle weltweit) nicht aktiviert werden zu können.



Abb. 20.4 Hutchinson-Gilford-Progerie-Syndrom. Zweijähriges Mädchen, vorzeitige Alterung mit Glatzenbildung, hervortretende Augen und prominente Venen am Kopf.

Hypothese der freien Radikale Ausgangspunkt für diese Hypothese ist die Beobachtung, dass eine inverse Beziehung zwischen spezifischem Energieumsatz und Körpergewicht besteht: Je kleiner ein Tier, desto größer ist der spezifische Energieumsatz. Kleine Tiere mit einer höheren metabolischen Rate verbrauchen größere Mengen von Sauerstoff pro Kilogramm Körpergewicht und produzieren damit größere Mengen von freien Radikalen. Hierbei handelt es sich im Wesentlichen um das Superoxidradikal (O_2^-), um Wasserstoffperoxid (H_2O_2) und das Hydroxyl-Radikal (OH^-). Diese Radikale können in den Mitochondrien und beim Purinabbau (Xanthinoxidase), aber auch in aktivierten neutrophilen Granulozyten bei Entzündungsreaktionen entstehen, z. B. bei der Reperfusion nach einer Ischämie (Reperfusionsschaden). Sie sind hochreaktiv und leiten Oxidationsprozesse der Membranproteine, der Enzyme und der DNA ein.

196 Text: Entgiftung von Sauerstoffradikalen

Bei verschiedenen Spezies nimmt die Rate der oxidativen DNA-Schädigung mit der spezifischen metabolischen Rate zu. Größere Lebewesen, z. B. der Mensch und der Elefant, könnten daher ihre längere Lebensspanne der niedrigeren metabolischen Rate verdanken. Dementsprechend kann das Leben durch eine Stoffwechselerniedrigung mittels kalorischer Reduktion und Temperatursenkung sowie durch Radikalfänger („scavenger") experimentell verlängert werden.

197 Text: Experimentelle Lebensverlängerung

In Obst und Gemüse sind zahlreiche Antioxidanzien wie Vitamin C, Carotinoide und Tocopherole (Vitamin E) vorhanden. Ob sich durch einen gesteigerten Verzehr von Obst und Gemüse Krankheiten verhindern und Leben verlängern lassen, bleibt allerdings abzuwarten.

MERKE

Das Alter ist nicht nur gekennzeichnet durch die Reduktion des Adaptationsvermögens, es ist selbst auch ein Risikofaktor für bestimmte Erkrankungen wie Bluthochdruck, Arteriosklerose, koronare Herzkrankheit, Diabetes mellitus, Alzheimer-Krankheit und maligne Tumoren.

Viele ältere Menschen leiden nicht nur an einer einzigen Krankheit, sondern entwickeln häufig eine **Multimorbidität.** Dabei nimmt nicht nur die Zahl, sondern auch die Schwere der gleichzeitig vorliegenden Krankheiten kontinuierlich zu.

20.2 Tod

Zur Orientierung

Der Individualtod tritt am häufigsten als Folge eines irreversiblen Herz-Kreislauf-Stillstands ein. Der Tod wird heute als Hirntod definiert, dessen Feststellung auf dem Nachweis von Koma, Hirnstammareflexie und Apnoe basiert. Beim Zelltod unterscheidet man den durch Ischämie ausgelösten von dem nach einem genetischen Programm ablaufenden Zelluntergang. Der programmierte Zelltod tritt bereits normalerweise während der Embryonalentwicklung und unter physiologischen Bedingungen z. B. bei der Zellerneuerung, auf.

Individualtod

Atem- und Kreislaufstillstand

Erst zu Beginn des 20. Jahrhunderts wurde der Individualtod als der irreversible Stillstand von Kreislauf und Atmung definiert. Bei vollständiger Unterbrechung der Hirndurchblutung kommt es nach ca. 3–5 Sekunden zu Bewusstseinsverlust, nach 20 Sekunden erlischt die im EEG nachgewiesene hirnelektrische Tätigkeit. Hält der Durchblutungsstillstand des Gehirns, z. B. als Folge eines Herzstillstands, länger als 3–8 Minuten an, werden die Hirnzellen irreversibel geschädigt, zunächst im Bereich der Hirnrinde, nach spätestens 10 Minuten auch im Hirnstamm. Die Wiederbelebungszeit des Gehirns definiert die Zeitspanne, innerhalb deren eine Reanimation ohne weitgehendes Absterben des Gehirns noch möglich ist.

Ende der 50er-Jahre des 20. Jahrhunderts ist es möglich geworden, mit Respiratoren den Verlust der Atemtätigkeit längerfristig maschinell zu ersetzen. Auch die Herztätigkeit kann

durch Defibrillatoren wieder in Gang gesetzt und durch künstliche Pumpsysteme unterstützt oder ersetzt werden. Kreislauf und Atmung können also selbst bei irreversibel geschädigtem Gehirn aufrechterhalten werden. Daher musste ein neues Todeskriterium – der Hirntod – eingeführt werden.

Hirntod

MERKE

Heute wird der Hirntod als der Tod des Individuums durch völligen und endgültigen Hirnausfall definiert.

Ursachen Voraussetzung für die Feststellung des Hirntodes ist der zweifelsfreie Nachweis einer schweren primären oder sekundären Hirnschädigung:

- Bei der **primären Hirnschädigung** hat das schädigende Ereignis das Gehirn selbst und unmittelbar betroffen. Hierzu zählen Durchblutungsstörungen, Blutungen, Tumoren und Entzündungen sowie schwere Schädel-Hirn-Traumen. Hierbei wird zwischen supratentoriellen Läsionen, welche primär das Großhirn betreffen, und infratentoriellen Läsionen, die besonders das Kleinhirn und den Hirnstamm betreffen, unterschieden.
- **Sekundäre Hirnschädigungen** entstehen indirekt durch Sauerstoffmangel des Gehirns als Folge schwerer Funktionsstörungen des Herz-Kreislauf-Systems (z. B. Herzinfarkt) und der Lunge (Ersticken, Ertrinken) sowie bei Vergiftungen und Stoffwechselstörungen (z. B. Coma diabeticum).

Feststellung des Hirntodes Die Feststellung des Hirntodes (➤ Tab. 20.1) basiert auf dem Nachweis einer tiefen Bewusstlosigkeit (Koma), des Ausfalls aller Hirnstammreflexe (Hirnstammareflexie) sowie des Ausfalls der spontanen Atmung (Apnoe).

- **Koma:** Im Koma reagiert der Patient nicht auf äußere Reize („non-responsiveness"). Er kann keine spontanen Laute äußern und keine gezielten Bewegungsabläufe durchführen.
- **Hirnstammareflexie:** Zum Nachweis der Hirnstammareflexie dienen verschiedene Reflexe: Die Pupillen verengen sich nach Belichtung nicht mehr prompt und seitengleich (Pupillenreaktion). Die Augäpfel bleiben – wie bei einer Puppe – starr in der Ausgangsstellung unabhängig von jeder Kopfbewegung (okulozephaler Reflex). Der Kornealreflex kann nicht mehr ausgelöst werden. Es treten keinerlei Abwehrreaktionen bei Schmerzreizen im Gesicht auf. Der Würgereflex ist nicht mehr auslösbar.
- **Apnoetest:** Der Apnoetest wird erst dann durchgeführt, wenn die Hirnstammreflexe ausgefallen sind. Unter Beatmung mit 100% Sauerstoff wird das Ventilationsvolumen auf ein Viertel des Ausgangswertes reduziert, bis der arterielle P_{CO2} auf 60 mmHg angestiegen ist (hyperoxische Hypoventilation). Dadurch wird normalerweise das Atemzentrum optimal aktiviert. Unter Zuführung von Sauerstoff in den Endotrachealtubus wird das Beatmungsgerät abgeschaltet (apnoische Oxygenation). Wenn innerhalb von 30 Sekunden keine spontane Atemtätigkeit einsetzt, liegt definitiv eine Apnoe vor.

Tab. 20.1 Diagnostik des Hirntodes.

Klinischer Zustand	Test/Methoden
Koma	Untersuchung des Bewusstseinszustands: • Reaktion auf äußere Reize • Fähigkeit zur spontanen Lautäußerung • Testung von gezielten Bewegungsabläufen
Hirnstammareflexie	• Pupillenreaktion • okulozephaler Reflex (Puppenkopfphänomen) • Kornealreflex • Schmerzreaktionen im Gesicht • Würgereflex
Ausfall der Spontanatmung	Apnoetest
Ergänzende klinische Untersuchungen	
• Bulbovagalreflex (okulokardialer Reflex) • vestibulookulärer Reflex (kalorische Prüfung) • Atropin-Test	
Ergänzende apparative Untersuchungen	
Elektrophysiologische Methoden • Elektroenzephalographie (EEG) • evozierte Potenziale (AEP, SEP)	
Darstellung der Hirndurchblutung • Angiographie • Doppler-Sonographie • Hirnszintigraphie	

Zusätzliche und relativ einfach durchzuführende Untersuchungen tragen zur Sicherung der Diagnose des Hirntodes bei:

- Durch den Bulbovagalreflex tritt bei Druck auf die Augäpfel normalerweise eine vorübergehende Pulsverlangsamung ein **(okulokardialer Reflex).** Beim Hirntoten bleibt diese Reaktion aus.
- Bei Spülung des Gehörgangs mit kaltem Wasser **(kalorische Prüfung)** kommt es beim Hirntoten nicht zu der typischen schnellen Augenbewegung zur Gegenseite **(vestibulookulärer Reflex).**
- Schließlich führt eine intravenöse Atropingabe beim Hirntoten nicht zu Tachykardie (Atropin-Test).

Zur Bestätigung des endgültigen Hirntodes hat sich der Nachweis eines **Null-Linien-EEG** als Ausdruck einer hirnelektrischen Inaktivität als sehr empfindliche Methode bewährt. Als weitere elektrophysiologische Methode können akustisch (AEP) oder somatosensorisch **evozierte Potenziale** (SEP) zur Diagnose herangezogen werden. Zur Darstellung des Stillstands der **Hirndurchblutung** werden die Angiographie mit jodhaltigen Kontrastmitteln, die Doppler-Sonographie und die Hirnszintigraphie verwendet. Mit der letzten Methode lässt sich die für den Hirntod charakteristische Umverteilung des Blutflusses zugunsten der Nasenregion („empty skull", „hot nose") darstellen.

Mindestbeobachtungszeit Bei einer primären Hirnschädigung bei Erwachsenen ist eine Mindestbeobachtungszeit von 12 Stunden einzuhalten, bevor die endgültige Todesdiagnose gestellt werden kann. Diese verlängert sich beim Kleinkind (bis zum vollendeten 2. Lebensjahr) auf 24 Stunden und beim Neugeborenen und in den ersten 4 Lebenswochen auf 72 Stunden. Eine 3-tägige Beobachtungszeit ist auch bei allen Fällen einer sekundären Hirnschädigung vorgeschrieben.

Organtransplantation Die Einhaltung dieser Kriterien hat praktische Konsequenzen für die Organtransplantation. Die Hirntoddiagnostik beim potenziellen Organspender wird von 2 Ärzten unabhängig voneinander durchgeführt, von denen wenigstens einer über eine mehrjährige Erfahrung in der Intensivbehandlung von Patienten mit schwerer Hirnschädigung verfügen muss. Keiner dieser Ärzte darf an der Organübertragung mitwirken.

Zahlreiche Interventionen der modernen Medizin sind darauf ausgerichtet, das Leben zu verlängern und den Tod hinauszuzögern. Die demographischen, finanziellen und sozialen Folgen stellen Anforderungen an uns alle.

Zelltod

Der Tod eines Menschen ist ein einmaliges Ereignis. Anders sieht es auf zellulärer Ebene aus: Jeden Tag sterben Milliarden von Zellen in unserem Körper, und der Zelltod gehört zu den wichtigen homöostatischen Mechanismen unseres Körpers, die für die Embryonalentwicklung und unser späteres Wohlergehen unverzichtbar sind. Störungen der Mechanismen, die zum Zelltod führen, können die Ursache von schweren Krankheiten sein:

- Bei vielen Tumoren hat man Fehler bei den Mechanismen festgestellt, die zum Zelltod führen. Das resultierende Ungleichgewicht zwischen den „Lebenssignalen" und „Todessignalen" führt zum unkontrollierten Wachstum der Tumorzellen.
- Bestimmte Viren und Bakterien verhindern den Zelltod ihrer Wirtszellen, um so ihre ungehemmte Vermehrung sicherzustellen. Die Folge sind Infektionskrankheiten. Hat der Körper eine Infektionskrankheit überwunden, müssen die dabei in großer Zahl gebildeten Abwehrzellen (Granulozyten, Lymphozyten) wieder beseitigt werden. Auch das ist ein Vorgang, bei dem der Zelltod als homöostatischer Vorgang erforderlich ist. Ein Persistieren der Abwehrzellen könnte Autoimmunerkrankungen zur Folge haben. Umgekehrt setzt die Reifung von Makrophagen voraus, dass die Todessignale gehemmt werden, die normalerweise die Lebensdauer von Monozyten auf wenige Tage begrenzen.

Die 2 wichtigsten Mechanismen, die zum Zelltod führen, sind die Apoptose und die Nekrose, die mit unterschiedlichen morphologischen Veränderungen einhergehen (➤ Abb. 20.5).

Apoptose

Kennzeichen Die Apoptose ist eine Form des **programmierten Zelltodes.** Dieser Begriff beinhaltet bereits, dass es sich um einen fein regulierten Prozess handelt, der nach einem fest vorgegebenen Schema abläuft. Die Apoptose ist im Übrigen ein energieverbrauchender Vorgang – ein sauberer Tod ist eben nicht umsonst. Es müssen für den Eintritt in die Apoptose jedoch keine Proteine neu synthetisiert werden, alle erforderlichen Komponenten sind bereits in den Zellen vorhanden. Die wichtigsten Kennzeichen der Apoptose sind (➤ Tab. 20.2):

- die Fragmentierung von Zellkern und DNA,
- Zellschrumpfung und
- das Nach-außen-Kehren von Bestandteilen der Plasmamembran wie z. B. Phosphatidylserin.

Letzteres trägt dazu bei, dass die Reste einer apoptotisch sterbenden Zelle von den profesionellen Fresszellen spurlos beseitigt werden. „Spurlos" bedeutet in diesem Zusammenhang, dass es zu keiner Entzündungsreaktion kommt, da u. a. daran

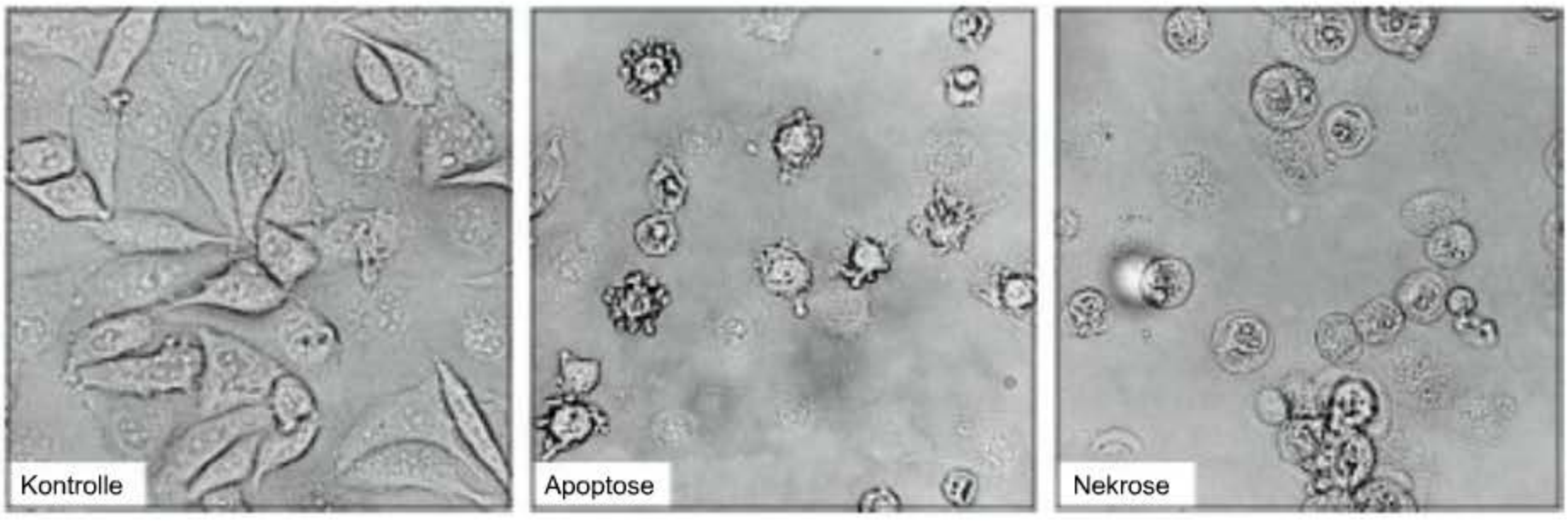


Abb. 20.5 Morphologische Veränderungen während Apoptose und Nekrose. Bei diesem Experiment mit isolierten Fibroblasten wurden die Apoptose durch Aktivierung des Fas-Rezeptors und die Nekrose durch Behandlung mit dem Tumornekrosefaktor ausgelöst. Die Kontrollzellen (A) haben die typische spindelförmige Morphologie von Fibroblasten. Apoptotische Zellen (B) sind geschrumpft, und die Plasmamembran hat viele kleine Bläschen. Nekrotische Zellen (C) sind dagegen geschwollen, und das Zytoplasma ist vakuolisiert [20-1].

beteiligte Makrophagen entzündungshemmende Zytokine freisetzen.

MERKE

Eine apoptotisch sterbende Zelle hinterlässt keine Spuren. Sie löst im Gegensatz zur nekrotisch sterbenden Zelle keine Entzündungsreaktion aus.

Auslösung Die Apoptose kann durch verschiedene Stimuli ausgelöst werden. Man unterscheidet dabei zwischen rezeptorvermittelten und rezeptorunabhängigen Signalen (➔ Abb. 20.6):

- Die **„Todes-Rezeptoren"** (z. B. Fas = Apo-1 oder CD95) gehören zur Familie der Tumornekrosefaktor(TNF)-Rezeptoren, die eine besonders wichtige Rolle in der Homöostase des Immunsystems spielen. Nach Aktivierung der Fas-Rezeptoren lagern sich an deren intrazellulärer Seite weitere Moleküle an, um einen Signalkomplex zu bilden, der in der wissenschaftlichen Literatur als „death-inducing signalling complex" (DISC) bezeichnet wird und Voraussetzung für die Aktivierung von Caspasen (s. u.) ist.
- Die **rezeptorunabhängige Apoptose** wird z. B. durch zytotoxische Substanzen ausgelöst, die das Membranpotenzial der Mitochondrien verändern. Als Folge davon kann Cytochrom C aus den Mitochondrien austreten und über Zwischenschritte Caspasen (s. u.) aktivieren und den Zelltod einleiten.

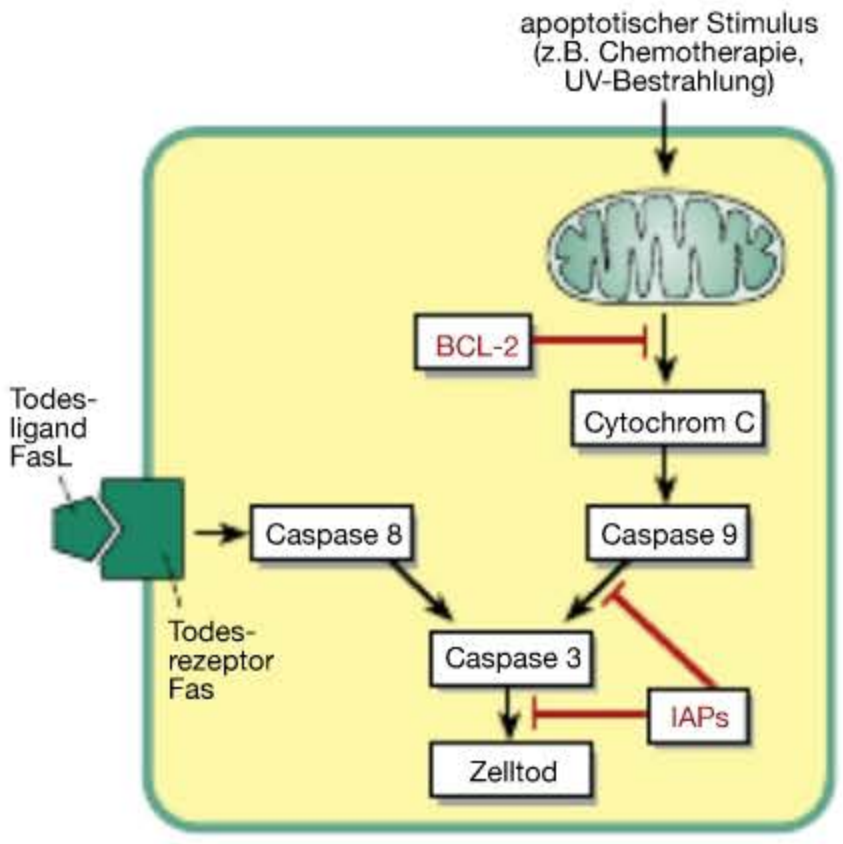


Abb. 20.6 Mechanismen der Apoptose. Der rezeptorabhängige Weg der Apoptose wird durch Aktivierung des Fas-Rezeptors (= Apo-1 oder CD95) angestoßen, während der rezeptorunabhängige Weg mit der Freisetzung von Cytochrom C aus Mitochondrien beginnt. Die Caspasen 8 und 9 werden auch als Initiator-Caspasen bezeichnet, da sie die Aktivierung der Effektor-Caspase 3 vermitteln. Die proteolytische Aktivität der Caspase 3 führt schließlich zum Zelltod; IAP = „inhibitor of apoptosis protein".

Klinik

Mutationen der Fas-Rezeptoren und ihrer Liganden, FasL, wurden als Ursache von lymphoproliferativen Syndromen identifiziert. Bei diesen Patienten akkumulieren wegen der Unfähigkeit zu Fas-vermittelter Apoptose aktivierte T-Lymphozyten in Lymphknoten und Milz, sodass diese massiv anschwellen.

Caspasen Caspasen sind die Schlüsselenzyme der Apoptose. Sie werden wie die Verdauungsenzyme des Pankreas zunächst als inaktive Vorstufe synthetisiert, um sich zum Teil gegenseitig durch proteolytische Spaltung in die aktive Form zu überführen. Caspasen, insbesondere die Caspasen 3, 6 und 7, sind gewissermaßen die zellulären Henker, indem sie eine Vielzahl von Proteinen spalten. Dadurch werden z. B. DNA-replizierende Proteine inaktiviert und DNA-spaltende Enzyme aktiviert. Bisher sind über 50 weitere Proteine bekannt, die durch die Caspase 3 gespalten werden. So wird verständlich, dass die Aktivierung der Caspasen 3, 6 und 7 den Zelltod einleitet. Diese Caspasen nehmen deshalb eine so wichtige Schlüsselrolle ein, da sie die gemeinsame Endstrecke von mehreren Signalwegen der Apoptose sind (➔ Abb. 20.6).

Regulation Die Apoptose kann durch mehrere Proteine reguliert werden. Man unterscheidet dabei antiapoptotisch und proapoptotisch wirkende Proteine, die zur sog. **BCL-2-Proteinfamilie** gehören. Das BCL-2-Protein wurde ursprünglich in Lymphomen entdeckt, also in malignen Tumoren, die sich von Lymphozyten ableiten. Die Abkürzung steht für „B-cell lymphoma protein 2". Seine onkogene, die Entstehung von Tumoren begünstigende Wirkung basiert auf einer Hemmung der Apoptose. Das war zum Zeitpunkt seiner Entdeckung (1985) eine echte Sensation, da die damals bekannten Onkogene vor allem die Proliferation stimulierten. Die Wirkung des BCL-2-Proteins beruht darauf, dass es die Aktivierung von proapoptotischen Proteinen wie BAX und BAK und damit letztlich die Aktivierung der Caspasen verhindert. Diese proapoptotischen Proteine lagern sich vermutlich in die äußere Mitochondrienmembran ein, um sie durchlässig für Cytochrom C zu machen (s. o.). Den Mitochondrien kommt damit eine zentrale Rolle im Rahmen der Apoptose zu.

Weitere Regulatoren der Apoptose sind die sog. IAPs („inhibitor of apoptosis protein"). Die hemmende Wirkung dieser Proteine auf die Apoptose findet seinen Ausdruck in so klangvollen Namen wie Survivin (engl. survive = überleben). Reaktive Sauerstoffradikale, Stickstoffmonoxid sowie Phosphorylierungsreaktionen greifen ebenso in die Apoptosemechanismen ein. Deren genaue Wirkung beginnt man allerdings erst jetzt zu verstehen.

MERKE

Die Apoptose ist also ein Vorgang, der durch ein ganzes Netzwerk von extrazellulären Signalen/Zytokinen und intrazellulären Effektoren äußerst fein auf die jeweiligen Erfordernisse abgestimmt werden kann. Diese Komplexität unterstreicht einerseits die große Bedeutung der Apoptose als homöostatischer Mechanismus und bietet andererseits die Möglichkeit seiner pharmakologischen Beeinflussung.

Klinik

Die meisten Tumoren weisen Fehler in den Signalwegen der Apoptose auf, sodass sich das Entstehen eines Tumorleidens als Ungleichgewicht zwischen Lebens- und Todessignalen beschreiben lässt. Auch der Erfolg zytotoxischer Chemotherapeutika bei der Behandlung von Tumoren beruht auf der Tatsache, dass durch viele dieser Substanzen die Apoptose der Tumorzellen ausgelöst wird. Es wird zurzeit versucht, die Wirkung der „klassischen" Chemotherapeutika durch die gleichzeitige Gabe von spezifischen Modulatoren von apoptoserelevanten Proteinen zu verstärken.

Nekrose

Die klassische Definition der Nekrose stellt sie im Gegensatz zur „aktiven" Apoptose als „passiven" Vorgang dar.

Ursachen Sie kann Endpunkt einer extremen zellulären ATP-Verarmung sein, wie sie während einer Ischämie (z. B. Herzinfarkt) auftritt. Der ischämische Zelltod ist Folge eines totalen Durchblutungsstopps (z. B. Herzinfarkt). Hierbei sistiert – als Folge des Sauerstoffmangels – die oxidative Phosphorylierung in den Mitochondrien und damit auch die ATP-Produktion. Ebenso können Viren und Bakterien einen nekrotischen Zelltod verursachen. Der nekrotische Zelltod ist jedoch auch bei physiologischen Prozessen wie der Erneuerung des Darmepithels oder der Follikelreifung zu beobachten. Die Nekrose kann also auch ein alternativer programmierter Weg zum Zelltod sein, der nicht zwangsläufig ein pathologisches Ereignis darstellt.

Kennzeichen Die morphologischen Veränderungen und biochemischen Reaktionen auf dem Weg zur Nekrose unterscheiden sich in einigen wichtigen Punkten von denen bei der Apoptose (➤ Tab. 20.2). Initial kommt es zu einer Zellschwellung (apoptotische Zellen schrumpfen), bis die Zellmembran platzt und sich das Zytoplasma in die Umgebung ergießt. Die Folge ist eine lokale Entzündungsreaktion. Diese lokale Entzündungsreaktion kann den Schaden, der durch das Absterben von z. B. ischämischen Zellen entsteht, wesentlich vergrößern. So zielen neue therapeutische Konzepte der Behandlung der Ischämiefolgen u. a. darauf ab, diesen entzündlichen „Kollateralschaden" einzugrenzen. Die durch die Nekrose von Krebszellen bzw. viral/bakteriell infizierten Zellen ausgelöste Immunantwort kann jedoch auch erwünscht sein. So kann das Immunsystem z. B. auf infizierte Zellen aufmerksam gemacht werden, die durch virale/bakterielle Proteine an der Apoptose gehindert werden. Die „molekularen Henker" der Nekrose sind weniger klar definiert als bei der Apoptose. Die Nekrose läuft meistens unabhängig von der Aktivität der Caspasen ab. Andere Proteasen wie z. B. Calpain treten dafür in Aktion. Ein weiterer Unterschied betrifft die DNA-Degradation: Im Gegensatz zur Apoptose wird die DNA nicht in jeweils gleich große Bruchstücke („Leiterbildung") zerteilt.

Tab. 20.2 Apoptose und Nekrose.

	Nekrose	Apoptose
Ursachen	Unterbrechung der Durchblutung, virale und bakterielle Infektionen, physiologische Erneuerungs-/Reifungsprozesse	Aktivierung des Todesrezeptors, Chemotherapeutika, Bestrahlung
Merkmale	Schwellung der Zellen und von Zellorganellen, Vakuolisierung	Kernpyknose mit Margination des Kernchromatins, Zellschrumpfung
	Freisetzung von intrazellulären Bestandteilen (Enzymen)	Zerfall in membranumschlossene apoptotische Körperchen
		Signaltransduktion: • Todesliganden (TNF, FasL) • Todesrezeptoren (Fas, CD95) • Aktivierung von Caspasen Freisetzung von Cytochrom C aus Mitochondrien
	unspezifischer DNA-Abbau	DNA-Abbau durch eine spezifische Endonuklease (Nachweis von DNA-Leitern)
	Phagozytose der nekrotischen Zellen	Phagozytose durch Makrophagen oder Nachbarzellen
	Entzündungsreaktion	keine Entzündungsreaktion
	langsamer Ablauf innerhalb von Stunden bis Tagen	schneller Ablauf innerhalb von Minuten bis Stunden
Klinik	Ischämie (z. B. Herzinfarkt)	Krebserkrankungen

ZUSAMMENFASSUNG

Altern ist ein Prozess, dem niemand entrinnen kann und der alle Organsysteme betrifft. Da die Lebenserwartung kontinuierlich gestiegen ist, ergeben sich zunehmend soziale und medizinische Probleme.

Veränderungen an den Organen

Im **kardiovaskulären System** nimmt mit dem Alter der periphere Widerstand zu, und es kommt zu einem Blutdruckanstieg. Dies führt zu einer altersphysiologischen Herzhypertrophie. Durch weitere Risikofaktoren wie z. B. Diabetes mellitus, Rauchen, Hyperlipidämie und Adipositas werden kardiovaskuläre Erkrankungen wie Angina pectoris und Myokardinfarkt begünstigt, die letztlich in die Herzinsuffizienz übergehen können. Dies ist eine der häufigsten Erkrankungen im Alter mit hoher Letalität. In den **Atemwegen** kommt es zu einer Trockenheit der Nasenschleimhaut und bei chronischen Bronchitiden zur Entwicklung von Bronchiektasen und eines Altersemphysems. Die Vitalkapazität nimmt ab. Im **Immunsystem** betrifft die Thymusinvolution vor allem die lymphozytenreiche Rinde. Die Depression der T-Zell-Funktion könnte für die relative Immuninsuffizienz im Alter verantwortlich sein. In der **Niere** ist die Abnahme der GFR auf die Atrophie von Nephronen – besonders in der Rinde – zurückzuführen. Auch der renale Plasmafluss nimmt ab. Im Alter bestehen verminderte Konzentrations- und Verdünnungsfähigkeit. Das Durstgefühl ist vermindert. Im **Gastrointestinaltrakt** sind die altersbedingten Ausfallerscheinungen wegen der großen Funktionsreserven gering. Es kann zu einer Hiatushernie kommen, die Magenmotilität nimmt ab, die Magenschleimhautatrophie zu. Obstipation ist recht häufig. Im Dickdarm entstehen häufig Divertikel, die sich entzünden, und Polypen, die maligne entarten können. Bei der Frau ist der Alternsprozess durch das **Klimakterium** und die Menopause charakterisiert. Durch den Östrogenmangel kommt es zur **Osteoporose,** die bei der Frau häufiger auftritt als beim Mann. Außerdem entwickelt sich eine **Arthrose** an Hüft- und Kniegelenken. Die **Haut** wird atrophisch und zeigt Alterspigmentierungen. Die morphologischen und physiologischen Veränderungen im **Gehirn** sind relativ gering. Auch die intellektuellen Funktionen und kognitiven Fähigkeiten sind erstaunlich lange erhalten, insbesondere kann die kristalline Intelligenz sogar zunehmen. Durch Krankheitsprozesse kann allerdings die Hirnatrophie beschleunigt werden, wodurch es zur Demenz kommt. Die häufigste Ursache einer Demenz im Alter ist die Alzheimer-Krankheit, die durch extraneuronale senile Plaques und intraneuronale Fibrillen gekennzeichnet ist. Die zweithäufigste Ursache ist die vaskuläre Demenz bei zerebralen Durchblutungsstörungen. Auch bei Basalganglienerkrankungen, z. B. bei Morbus Parkinson und bei Demenz mit kortikalen Lewy-Körperchen, treten demenzielle Defizite auf. Bei den **Sinnesorganen** ist die bekannteste Alterserscheinung die Presbyopie, der Verlust der Akkommodationsfähigkeit der Augenlinse. Trübungen der Linse werden als grauer Star bezeichnet. Die Altersschwerhörigkeit (Presbyakusis) ist durch Degeneration der Sinneszellen an der Basalwindung des Corti-Organs bedingt. Auch Störungen der Geruchs- und Geschmacksempfindung treten im Alter gehäuft auf.

Hypothesen zum Altern

Die Alterungsprozesse können individuell sehr unterschiedlich ablaufen. Das kalendarische Alter muss nicht zwangsläufig mit dem biologischen Alter übereinstimmen. Eine einheitliche und allgemein anerkannte Hypothese zum Alternsprozess gibt es nicht. Daher sind verschiedene Theorien aufgestellt worden. Neben dem Aufbrauchen von Lebenssubstanz und dem Einfluss von kosmischer Strahlung sind Gifte und Stoffwechselprodukte von Bakteri en verantwortlich gemacht worden. Der Mechanischen-Abnutzungs-Theorie steht die Auffassung gegenüber, dass die Alterung nach einem genetisch determinierten Programm abläuft. Für die Genregulationstheorie spricht das seltene Hutchinson-Gilford-Progerie-Syndrom, bei dem es zu einer sehr früh einsetzenden und rapiden Alterung kommt. Im Vordergrund steht heute die Hypothese der freien Radikale. Sie sind sehr reaktiv und bewirken Oxidationsprozesse von Membranproteinen, von Enzymen und der DNA. Durch Radikalfänger versucht man, verschiedene pathophysiologische Prozesse zu beeinflussen.

Hirntod

Der Individualtod wird heute als Hirntod definiert. Die Feststellung des Hirntodes basiert auf dem Nachweis einer tiefen Bewusstlosigkeit, des Ausfalls der Hirnstammreflexe sowie des Ausfalls der Spontanatmung. Die Einhaltung dieser Kriterien ist wichtig für eine mögliche Organtransplantation. In der Praxis hat sich der Nachweis eines Null-Linien-EEG bewährt.

Zelltod

Der Zelltod ist ein wichtiger homöostatischer Mechanismus in unserem Organismus. Störungen des Gleichgewichts zwischen Lebens- und Todessignalen können zu schweren Krankheiten wie Krebs und chronischen Entzündungen führen. Man unterscheidet zwischen Apoptose und Nekrose. Die Apoptose wird oft durch äußere Signale über Todesrezeptoren in der Plasmamembran (z. B. Fas) in Gang gesetzt. Die zellulären Henker sind dabei die Caspasen. Die Reste einer apoptotischen Zelle sind immer von Plasmamembran umgeben und werden von Fresszellen beseitigt, ohne dass es zu einer Entzündungsreaktion kommt. Die Nekrose kann durch Energiemangel bei einer Ischämie ausgelöst werden, sie wird aber auch bei bakteriellen/viralen Infektionen und bei physiologischen Regenerierungs- und Reifungsprozessen beobachtet. Nekrotische Zellen schwellen zunächst an, ehe die Plasmamembran platzt und sich der Zellinhalt in die Umgebung ergießt. Die Folge sind lokale Entzündungsreaktionen.

Fragen

1 Wie kommt es zur altersphysiologischen Herzhypertrophie?
Denken Sie bei der Beantwortung an:
- peripheren Gefäßwiderstand,
- Arteriosklerose,
- Alter als Risikofaktor.

2 Was versteht man unter Altersweitsichtigkeit (Presbyopie)?
Denken Sie bei der Beantwortung an:
- die Eigenelastizität der Linse,
- die Akkommodation.

3 Welche der Theorien zum Alternsprozess halten Sie für realistisch?
Denken Sie bei der Beantwortung an:
- das Hutchinson-Gilford-Progerie-Syndrom,
- den spezifischen Energieumsatz,
- Oxidationsprozesse.

4 Wie diagnostizieren Sie den Hirntod?
Denken Sie bei der Beantwortung an:
- das Zentralnervensystem,
- die Atmung.

5 Nennen Sie physiologische/pathophysiologische Vorgänge, an denen die Apoptose oder die Nekrose beteiligt sind.

6 Was sind Auslöser bzw. Regulatoren der Apoptose?

7 Was sind wichtige Unterschiede zwischen Apoptose und Nekrose?

This page intentionally left blank

KAPITEL

21 Physiologische Methodik

R. Köhling

21.1 Elektrophysiologische Registrier- und Reizanordnungen 797

21.2 Untersuchungen am Auge 802
21.2.1 Bestimmung der optischen Konstanten des Auges 802
21.2.2 Bestimmung des Nah- und Fernpunktes des Auges 802
21.2.3 Beobachtung des Augenhintergrundes 803
21.2.4 Sehschärfe 803
21.2.5 Intraokularer Druck (Augeninnendruck) 803

21.3 Untersuchungen am Ohr 805
21.3.1 Audiometrie 805
21.3.2 Stimmgabelprüfungen 805

21.4 Untersuchungen an Herz und Kreislauf 806
21.4.1 Registrier- und Untersuchungsmethoden am Herzen 806
21.4.2 Blutdruckmessung am Menschen 806
21.4.3 Bestimmung des Herzzeitvolumens (HZV) 807
21.4.4 Durchblutungsmessungen 808

21.5 Untersuchungen des Blutes 810
21.5.1 Blutkörperchenzählung 810
21.5.2 Bestimmung der Blutungs- und Gerinnungszeit 810
21.5.3 Bestimmung der Blutmenge 811
21.5.4 Spektroskopie des Blutes 811
21.5.5 Viskosimeter 812
21.5.6 Gasanalyse 812
21.5.7 Blutgasanalyse 813
21.5.8 Bestimmung des O_2-Drucks, des pH-Wertes und des CO_2-Drucks im Blut und Gewebe 814

21.6 Bestimmung des Energieumsatzes (Grund- und Arbeitsumsatz) 815

21.7 Bildgebende Verfahren 816

21.8 Nichtoptische Abtastverfahren 818

21.9 Optische Verfahren 818

21.10 Molekularbiologische Verfahren 820

Im Folgenden werden einige physiologische Methoden und Untersuchungstechniken beschrieben, die in der experimentellen Arbeit, vor allem aber für die klinische Tätigkeit eine Rolle spielen. Hierbei ist nicht beabsichtigt, eine ins Einzelne gehende Gebrauchsanweisung für physiologische Untersuchungsmethoden zu geben, sondern es soll hier das *Prinzip* derjenigen Methoden und Apparate dargestellt werden, deren Beschreibung im Lehrbuch zum Verständnis der Zusammenhänge nicht unbedingt erforderlich erschien, deren Kenntnis jedoch für den Medizinstudierenden von Bedeutung ist.

21.1 Elektrophysiologische Registrier- und Reizanordnungen

Um die bioelektrische Aktivität von z. B. Nerven- und Muskelzellen zu erfassen, ist es zunächst notwendig, eine elektrisch leitende Verbindung zwischen der Messanordnung und den betreffenden Zellen bzw. Zellverbänden mithilfe von Elektroden herzustellen. Da biologische Potenziale in der Regel nur klein sind, müssen sie durch elektronische Verstärker an Amplitude vergrößert werden, bevor sie anschließend durch Registriereinrichtungen sichtbar gemacht und aufgezeichnet werden können. Schließlich ist es bei der Funktionsanalyse potenzialgenerierender Strukturen häufig unumgänglich, nicht nur ihre spontane Aktivität, sondern auch ihre Reaktion auf elektrische Reize zu untersuchen. Im Folgenden wird die prinzipielle Funktionsweise der methodischen Vorrichtungen beschrieben, die im Rahmen bioelektrischer Untersuchungen bei den soeben skizzierten experimentellen Schritten Anwendung finden.

Elektroden

Die Ankoppelung von potenzialgenerierenden Zellen an elektronische Verstärker- und Registrieranordnungen erfordert immer 2 Elektroden. Nach der Lokalisation dieser Elektroden lassen sich grundsätzlich intrazelluläre und extrazelluläre Ableitungen unterscheiden.

Intrazelluläre Ableitungen des Membranpotenzials

Zur Registrierung des Membranpotenzials einer Zelle ist es notwendig, die Spannungsdifferenz zwischen Intra- und Extrazellulärraum zu bestimmen. Bei einer **intrazellulären Registrierung** muss somit die Spitze der einen Elektrode so klein sein, dass damit die Zellmembran durchstochen werden kann, ohne die bioelektrische Aktivität der Zelle zu verändern. Hierzu wird in der Regel eine scharf ausgezogene Glaspipette mit einem Spitzendurchmesser < 1 µm mit einer kaliumhaltigen (Zusammensetzung des Intrazellulärraums!) Flüssigkeit gefüllt (z. B. KCl oder KCH_3SO_4). Durch diese konzentrierte Elektrolytlösung wird der Innenraum der Elektrode elektrisch leitend. Die nachgeschalteten elektronischen Geräte werden in der Regel über einen Ankoppelungsstift aus Silber verbunden, der in das weite Ende der Kapillare eingeführt wird. Die Verbindung zum Extrazellulärraum wird durch eine großflächige Elektrode hergestellt, die aus demselben Material wie der Ankoppelungsstift in der Mikroelektrode verfertigt sein sollte. Diese Elektrode wird als **indifferente Elektrode** oder besser als **Referenzelektrode** bezeichnet. In der Regel dient hierzu eine dem Präparat ferne Badelektrode (bei In-vivo-Ableitungen eine Elektrode auf dem Nasenbein o.Ä.). Die Messelektrode wird mithilfe eines Elektromotors/Piezokristalls, der einen mikrometergenauen Vortrieb erlaubt, in die Zelle eingestochen. Die Spannung wird über einen Differenzverstärker gegen eine Referenzelektrode gemessen.

Intrazelluläre Ableitungen von transmembranalen Strömen

Zur Registrierung transmembranaler Ströme kann im Wesentlichen so verfahren werden, wie bei der intrazellulären Registrierung des Membranpotenzials; statt Spannung wird hierbei lediglich Strom gemessen. Da allerdings das Ausmaß der Ionenströme über die Membran wesentlich vom treibenden Gradienten abhängt, also von der Differenz zwischen dem Gleichgewichtspotenzial und dem aktuellen Membranpotenzial, muss zur korrekten Bestimmung der Ströme zusätzlich das Membranpotenzial gemessen und kontrolliert („geklemmt") werden können (sog. Spannungsklemme). Hierzu bestehen 3 Möglichkeiten:

- **Zwei-Elektroden-Spannungsklemme:** Neben der strommessenden Elektrode wird eine zweite Elektrode in die Zelle eingestochen; über diese Elektrode kann die Spannung gemessen und ggf. über einen Rückkoppelungsverstärker durch Strominjektion in die Zelle korrigiert werden (Kommandopotenzial). Dieses Verfahren ist nur bei relativ großen Zellen anzuwenden.
- **Ein-Elektroden-Spannungsklemme:** Die Messelektrode dient abwechselnd der Strom- und der Spannungsmessung, wobei der Verstärker zwischen beiden Messanordnungen mit hoher Frequenz wechselt (20–40 kHz).
- **Membranfleck-Klemme (Patch-Clamp):** Bei diesem Verfahren wird eine relativ großlumige Mikroeletrode (1 bis 10 µm Spitzendurchmesser) auf die Zellmembran aufgesetzt. Aufgrund der glatten Oberfläche der Glasspitze „verklebt" die Membran mit dem Glasrand der Elektrode, wenn man die Zelle leicht ansaugt. In der gebräuchlichsten Messanordnung wird die in der Öffnung der Elektrodenspitze befindliche Membran durch Unterdruck zerrissen – die Pipette hat so einen elektrischen Zugang zur Zelle mit einem wesentlich geringeren Widerstand, als dies bei einer scharfen Mikroelektrode der Fall ist. Der über die Membran der Zelle fließende Strom kann nun über die Elektrode gemessen werden. Gleichzeitig wird der gemessene Strom über einen elektrischen Widerstand im Verstärker in ein Spannungs-signal umgewandelt. Voraussetzung hierfür ist, dass der Widerstand der Elektrode hierbei kompensiert und so die Messung nicht verfälscht wird. Weicht das Spannungssignal von der erwünschten Membranspannung ab, wird über einen Rückkoppelungsverstärker so lange Strom injiziert, bis das erwünschte Potenzial erreicht ist. Dieses Kommandopotenzial kann also durch den Rückkoppelungsmechanismus verändert werden; der Strom, der injiziert werden muss, um dieses Potenzial zu erhalten, entspricht (mit umgekehrtem Vorzeichen) dem Strom über die Membran.

Extrazelluläre Registrierung/ Feldpotenzialregistrierung

Feldpotenziale

Die Entstehung von Feldpotenzialen wird in ➤ Kap. 5.1 eingehend erläutert (➤ Abb. 5.2). Kurz gefasst ergeben sich Feldpotenziale aus extrazellulären Strömen entlang der Membranen erregbarer Zellen, die aufgrund eines transmembranalen Stromflusses z. B. bei synaptischer Aktivität auftreten. Durch den transmembranalen Strom entsteht ein Ladungsgradient im Extrazellulärraum (Ladungen gehen schließlich hier verloren und fließen in die Zelle), wodurch Ladungsträger nunmehr auch im Extrazellulärraum an den Ort fließen, wo sie in die Zelle abflossen. Der Strom über den Widerstand des Extrazellulärraums bedingt einen Spannungsabfall (Ohmsches Gesetz!), der extrazellulär erfasst werden kann. Bedingung hierfür ist eine annähernd gleiche räumliche Ausrichtung der aktivierten Zellen. Feldpotenzialänderungen sind Grundlage des Elektroenzephalogramms (EEG), Elektrokardiogramms (EKG), Elektromyogramms (EMG), Elektrookulogramms (EOG) usw.

Extrazelluläre Ableitung

Zur extrazellulären Ableitung der bioelektrischen Aktivität befinden sich die *beide* Elektroden im Extrazellulärraum. Sie werden in den verschiedensten Formen zumeist aus Glaskapillaren, aber auch aus Metallen wie Silber, Wolfram oder Platin hergestellt:

- Sind beide Elektroden im elektrischen Feld des potenzialgenerierenden Gewebes lokalisiert, so spricht man von einer **bipolaren Ableitung.**
- Wird das betreffende elektrische Feld ganz überwiegend nur von einer Elektrode erfasst, während die andere Elekt-

rode entfernt vom aktuellen bioelektrischen Geschehen gelegen ist, so liegt eine **unipolare Ableitung** vor. Dabei wird die potenzialnahe Elektrode als differente oder aktive Elektrode, die potenzialferne Elektrode als indifferente Elektrode oder Referenzelektrode bezeichnet.

Elektrodenpotenziale

Insgesamt wird von Elektroden also die Ankoppelung von biologischen Geweben an die elektronischen Registrierinstrumente hergestellt. Dementsprechend geht die ionale Stromleitung in Geweben an den Elektroden in die metallische Leitung in den nachgeschalteten Geräten über. An solchen Grenzflächen von Elektrolytlösungen und Metallen entstehen immer Potenziale, die sich zu den biologischen addieren, die sog. Elektrodenpotenziale. Entstehen an beiden Elektroden Potenziale gleicher Polung und Amplitude, so heben sie sich bei der nachgeschalteten Verstärkung wieder auf. Da diese Bedingungen jedoch nur selten gegeben sind, ist es wesentlich, die Elektrodenpotenziale so klein und konstant wie möglich zu halten. Genau dies ist aber bei den häufig verwendeten Ankoppelungsmetallen Silber und Platin nicht der Fall: Sie erzeugen ein hohes Elektrodenpotenzial und sind polarisierbar, d. h., sie ändern das Elektrodenpotenzial schon bei kleinen Stromflüssen durch die Elektroden erheblich. Diese Nachteile lassen sich fast komplett durch bestimmte chemische Reaktionen ausschalten:

- Die Übergangsstelle der Silberelektrode wird durch Chlorieren in Silbersilberchlorid (AgAgCl) umgewandelt.
- Die Platinelektrode wird durch Platinieren mit einer Schicht von Platinmohr überzogen. Dadurch wird die Übergangsfläche so erheblich vergrößert, dass bei kleinen Strömen die Stromstärke pro Flächeneinheit unter den polarisatorisch wirksamen Bereich absinkt.

AgAgCl- und Platinmohr-Elektroden sind also unpolarisierbare Elektrolyt-Metall-Übergänge.

Verstärker

Um bioelektrische Potenziale mit Registrierinstrumenten aufzeichnen zu können, ist es in der Regel notwendig, vorher ihre Amplitude mithilfe von elektronischen Verstärkern zu vergrößern. Die Grundbausteine dieser Verstärker sind Elektronenröhren und Transistoren. Röhrenverstärker werden im Wesentlichen nur noch im audiophilen Bereich eingesetzt; für technische Anwendungen kommen Transistorenverstärker zum Einsatz. Im Folgenden wird daher der prinzipielle Aufbau eines Transistorverstärkers anhand einfacher Schaltungen beschrieben.

Der Transistor, der den Grundbaustein des Transistorverstärkers bildet, gehört zu den sog. Halbleitern. ➤ Abb. 21.1 zeigt den grundsätzlichen Aufbau eines Transistorverstärkers. Der Transistor (T) verfügt über 3 Teilkomponenten, die als Basis (B), Kollektor (K) und Emitter (E) bezeichnet werden. Die Schaltung um den Transistor kann man schematisch in 2 Stromkreise unterteilen:

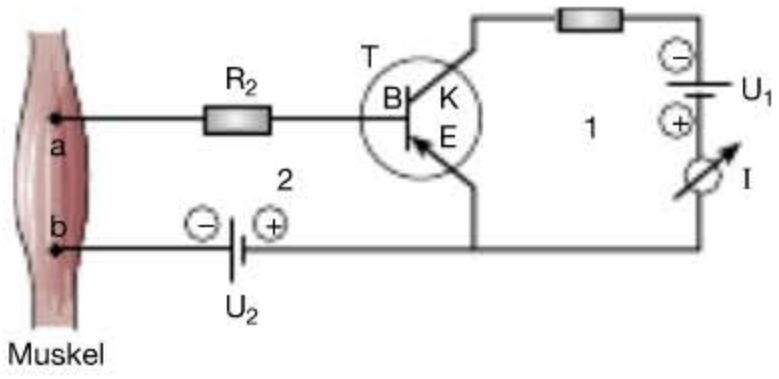


Abb. 21.1 Grundsätzlicher Aufbau eines Transistorverstärkers; Einzelheiten s. Text. Zur besseren Übersicht ist die Gesamtschaltung in die Teilstromkreise 1 und 2 aufgeteilt. T = Transistor; B = Basis; K = Kollektor; E = Emitter; R1 und U1 bzw. R2 und U2 = Festwiderstände und Spannungsquellen im Teilstromkreis 1 bzw. 2; I = Strommessinstrument; a, b = Ableitungselektroden am Messobjekt [21.1].

- Im Stromkreis 1 stellt R1 einen Festwiderstand und die Kollektor-Emitter-Strecke des Transistors einen *variablen* Widerstand dar. Der Stromfluss im Kreis 1 wird daher durch die Spannung U1, durch R1 und den Kollektor-Emitter-Widerstand bestimmt. Der Widerstand auf der Kollektor-Emitter-Strecke ist wiederum abhängig vom Stromfluss im Stromkreis 2, in den auch die Basis-Emitter-Strecke des Transistors einbezogen ist.
- Im Stromkreis 2 wird der Stromfluss neben dem Festwiderstand R2 und der konstanten Vorspannung U2 von der bioelektrischen Aktivität zwischen den Elektroden a und b am Muskel eingestellt. Dabei führen kleine Änderungen des Basis-Emitter-Stroms zu erheblich höheren Schwankungen des Stromflusses im Kreis 1, die durch ein Strommessinstrument (I) registriert werden können. Der Verstärkungsfaktor kann bei einer solchen Schaltung in der Größenordnung 10–100 liegen.

Belasten die notwendigen Basissteuerströme die biologischen Potenzialquellen zu sehr, so geht man zu den sog. *Feldeffekttransistoren* (FET) über, bei denen die zur Steuerung notwendigen Ströme sehr viel kleiner sind als beim zuvor beschriebenen Transistortyp.

Registriereinrichtungen

Nach der Verstärkung können die biologischen Signale durch verschiedene Registriereinrichtungen sichtbar gemacht und aufgezeichnet werden. Am gebräuchlichsten sind hierbei PC-gestützte Aufnahmesysteme. Diese setzen voraus, dass die analog vorliegenden Signale digitalisiert werden. Dem PC ist also immer ein Analog-Digital-Wandler vorgeschaltet.

Aliasing

Für die Wandlung der Signale ist zu beachten, dass die Abtastfrequenz mindestens doppelt so hoch ist wie die zu erwartenden Frequenzen des Signals. Liegt die Abtastfrequenz darunter, werden hohe Frequenzen als niedrigere abgetastet. Auf diese Weise können im Ausgangssignal eigentlich nicht vorkom-

mende Komponenten vorgetäuscht werden. Dieses Phänomen wird als Aliasing bezeichnet (➤ Abb. 21.2).

Kathodenstrahloszillograph

Aufbau

Ein Instrument, mit dem schnelle biologischen Potenzialabläufe unverfälscht dargestellt werden können und das immer noch einen weiten Einsatzbereich hat, ist der Kathodenstrahloszillograph. Der Aufbau dieses Gerätes ist in ➤ Abb. 21.3a schematisch dargestellt. Das Funktionsprinzip besteht darin, dass mithilfe eines Elektronenstrahls, der in diesem Zusammenhang in der Regel Kathodenstrahl genannt wird, ein fluoreszierender Stoff zum Leuchten gebracht wird. Als Elektronenquelle dient wie bei einer Verstärkerröhre eine aufgeheizte Kathode in einem evakuierten Glaskolben. Der Kathode gegenüber ist eine durchbohrte Anode angebracht. Durch Anlegen der Anodenspannung werden die Elektronen in Richtung Anode beschleunigt, wo sie durch die Öffnung hindurchtreten. Danach erhalten sie durch ringförmig angeordnete, positiv aufgeladene Bleche oder Spiralen ihre Endbeschleunigung, mit der sie auf den mit fluoreszierender Substanz ausgekleideten Leuchtschirm auftreffen. Durch einen Zylinder mit negativer Vorspannung *(Wehnelt-Zylinder)* wird der Kathodenstrahl fein gebündelt. Bis zu diesem Punkt der Beschreibung würde also der Kathodenstrahl in der Mitte des Leuchtschirms einen kleinen Lichtpunkt hervorrufen.

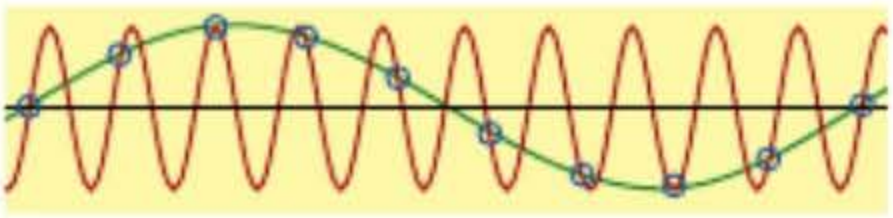


Abb. 21.2 Aliasing-Effekt. Liegt die Abtastfrequenz (blaue Kreise bezeichnen die jeweiligen Abtastzeitpunkte) bei einer Digitalisierung analoger Daten unter der Signalfrequenz (rot), so werden die hochfrequenten Signalanteile als niederfrequente abgetastet. Als Resultat wird ein niederfrequentes Signal vorgetäuscht (blaue Kurve).

Funktion

Um Potenziale als Funktion der Zeit auf dem Leuchtschirm abzubilden, muss der Kathodenstrahl in horizontaler und vertikaler Richtung abgelenkt werden. Das wird dadurch möglich, dass man an die beiden Paare der Ablenkplatten entsprechende Spannungen anlegt, die sich in der Zeit ändern. Wie aus den schematischen Darstellungen der ➤ Abb. 21.3b, c hervorgeht, muss für die Horizontal-(Zeit-)Ablenkung an die vertikalen Ablenkplatten eine Spannung in Form eines Sägezahns angelegt werden. Wird weiterhin der Ausgang eines Verstärkers, der die Amplitude eines bioelektrischen Signals vergrößert, mit den Horizontalplatten verbunden, so erscheint das biologische Potenzial in der vertikalen Achse. Wenn schließlich die Horizontal- und die Vertikalablenkung gleichzeitig auf den Kathodenstrahl einwirken, entsteht auf dem Leuchtschirm das darzustellende biologische Signal als Spannungs-Zeit-Funktion.

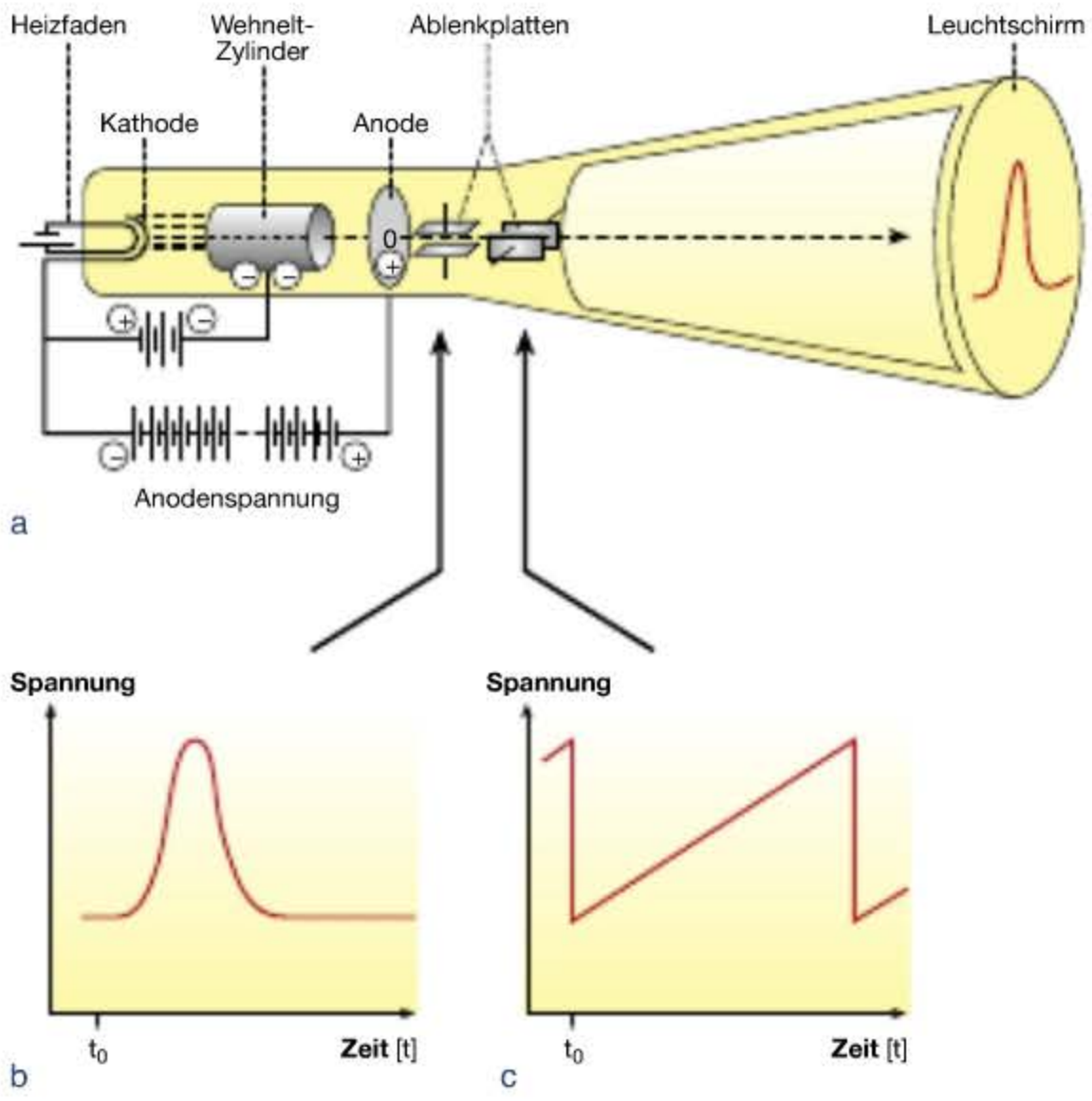


Abb. 21.3 Funktionsweise eines Kathodenstrahloszillographen; Einzelheiten s. Text [21.1].
a Aufbau und Verschaltung der Kathodenstrahlröhre.
b Spannungsänderungen an den horizontalen Ablenkungsplatten während eines bioelektrischen Signals.
c Spannungsänderungen an den vertikalen Platten zur Zeitablenkung.

Oszillographen sind auch als digitale Geräte erhältlich. Beim Einsatz solcher digitalen Oszillographen ist wiederum darauf zu achten, dass die Abtastfrequenz des Gerätes mindestens doppelt so hoch ist wie die Frequenz der zu erwartenden Signale. Andernfalls sind auch hier Aliasing-Effekte (s. o.) zu erwarten.

Direktschreiber

Zur Aufzeichnung und Auswertung kann der Kurvenzug mit sog. Direktschreibern aufgezeichnet werden. Bei diesen Geräten werden die Potenziale mit Tinte oder durch einen Thermoschreiber direkt auf Papierbänder aufgeschrieben. Da die mechanischen Schreibsysteme dieser Direktschreiber aber sehr träge sind, können mit diesen Instrumenten nur relativ langsame Potenzialänderungen wie das EKG oder EEG aufgezeichnet werden.

Reizanordnungen

Um die Reaktion erregbarer Strukturen auf äußere Reize zu untersuchen, kann über intra- und extrazelluläre Elektroden eine Reizung mit Gleichstrom, mit elektrischen Einzelimpulsen sowie mit Wechselstrom durchgeführt werden.

Gleichstromreizung

Eine einfache Anordnung zur Gleichstromreizung mit verschiedener Polung ist in ➤ Abb. 21.4 dargestellt. Von einem Akkumulator können über einen Widerstandsdraht (W) beliebige Teilbeträge der Akkumulatorspannung abgegriffen (Potentiometerschaltung) und somit Nerven oder Muskeln unterschiedliche Strommengen pro Zeiteinheit zugeführt werden. Durch den Polungswender kann die Stromrichtung in einfacher Weise umgekehrt werden. Es ist darauf zu achten, dass die Elektroden E_1 und E_2 unpolarisierbar sind, um eine Abschwächung des Reizstroms durch den Polarisationsvorgang zu vermeiden. Reizbeginn und Reizende werden durch Schließen und Öffnen des Stromschlüssels (S) festgelegt.

Stromimpulse

Um einzelne Stromimpulse mit variabler Amplitude und Dauer herzustellen, wie es z. B. für die Aufnahme der Reizzeit-Strom-Kurve notwendig ist, werden in der Regel elektronische, programmierbare Pulsgeber eingesetzt. Eine mechanische Variante eines Pulsgebers zur Erstellung von Rechteckpulsen ist in ➤ Abb. 21.5 dargestellt. Hier wird die Amplitude des Reizimpulses durch eine Potentiometerschaltung festgelegt. Die Dauer des Reizimpulses wird durch die Betätigung der Kontakte K_1 und K_2 bestimmt. Sind beide Kontakte und der Stromschlüssel (S) geschlossen, so fließt praktisch kein Strom über den Nerv, da der Widerstand über das biologische Präparat sehr viel größer ist als in dem Kurzschluss, in dem K_1 liegt. Wird dagegen K_1 geöffnet, muss der gesamte Reizstrom so lange durch die Nerven fließen, bis durch Öffnen von K_2 der Hauptstromkreis unterbrochen wird. Ordnet man K_1 und K_2 so an, dass sie durch ein Pendel aufgeschlagen werden können *(Helmholtz-Pendel),* so lässt sich durch Änderungen des Abstandes von K_1 und K_2 die Reizdauer in einem weiten Bereich variieren.

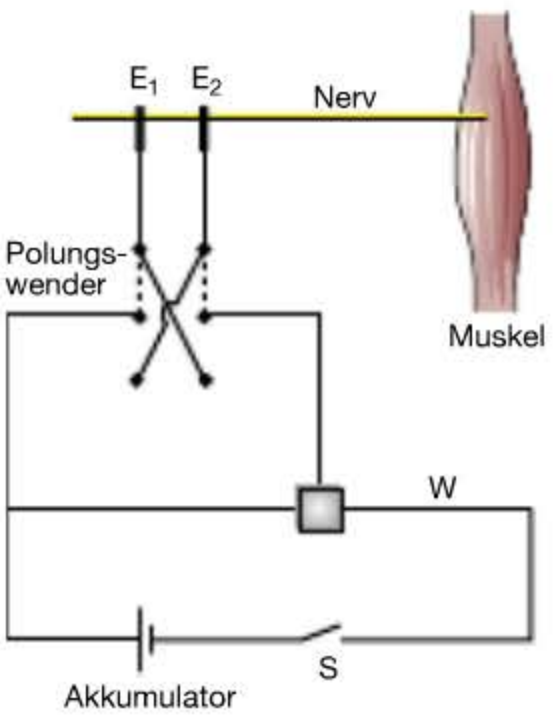


Abb. 21.4 Schaltung zur Reizung eines Nervs mit Gleichstrom unterschiedlicher Intensität. E_1, E_2 = Reizelektroden, W = Widerstandsdraht, S = Schalter; Einzelheiten s. Text [21.1].

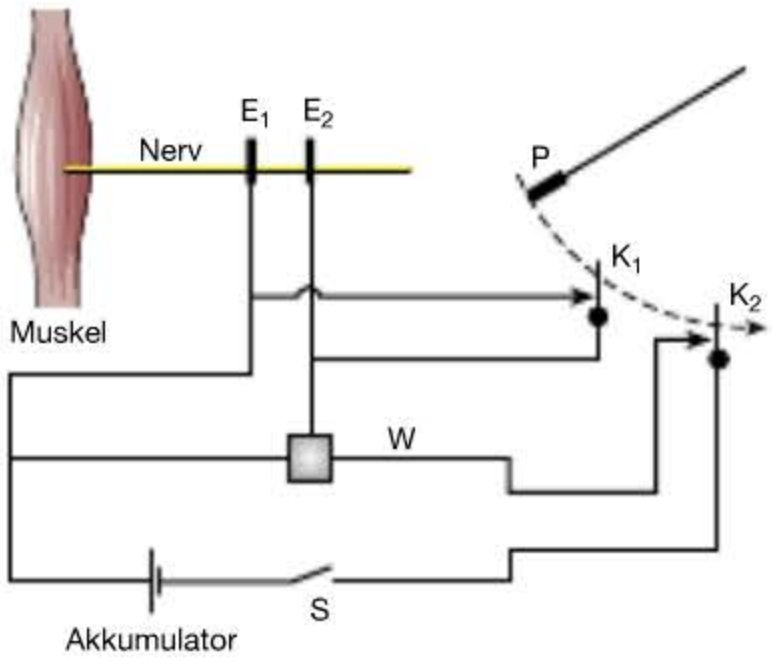


Abb. 21.5 Anordnung zur Reizung eines Nervs mit rechteckigen Stromimpulsen variabler Amplitude und Dauer. Die Reizamplitude wird mithilfe einer Potentiometerschaltung und die Reizdauer durch ein Helmholtz-Pendel festgelegt. P = Helmholtz-Pendel mit den Kontakten K_1 und K_2; E_1, E_2 = Reizelektroden; W = Widerstandsdraht; S = Schalter; Einzelheiten s. Text [21.1].

21.2 Untersuchungen am Auge

21.2.1 Bestimmung der optischen Konstanten des Auges

Brechungsindex

Der Brechungsindex (n) wird mit dem Refraktometer bestimmt. Dabei wird der Gang des Lichtstrahls für den Fall des tangentialen Eintritts aus einem optisch dünneren in ein optisch dichteres Medium ermittelt. Hierbei wird ein Sonderfall der Brechung genutzt, nämlich Lichtbrechung in ein dichteres Medium bei streifender Beleuchtung. Entsprechend dem Brechungsgesetz

$$n = \sin \varepsilon \text{ (Einfallswinkel)} / \sin \alpha \text{ (Ausfallswinkel)}$$

wird dann der Einfallswinkel = 90° und damit sein sin = 1. Aus dem Sinus des Winkels α ergibt sich damit der Brechungsindex

$$n = 1/\sin \alpha$$ (➔ Abb. 21.6).

Die Hornhaut hat einen Brechungsindex von 1,376 und Tränen, Kammerwasser und Glaskörper von 1,336, während die Linse höhere Brechungsindizes, besonders auch in ihrem stark gekrümmten Kern, aufweist. Eine gedachte gleich große, aber homogene Linse würde einen Brechungsindex von 1,41 aufweisen (sog. Totalindex der Linse).

Abstände der brechenden Medien

Die Abstände der brechenden Medien voneinander ergeben sich anatomisch. Die Dicke der Hornhaut kann durch das Kornealmikroskop bestimmt werden und beträgt 0,5 mm. Der Abstand von Hornhautvorderfläche bis zum vorderen Linsenpol beträgt 3,6 mm und die Linsendicke ebenfalls 3,6 mm. Der hintere Linsenpol liegt also 7,2 mm hinter der Hornhautvorderfläche. Die gesamte Bulbuslänge beträgt 24,4 mm (➔ Abb. 3.26)

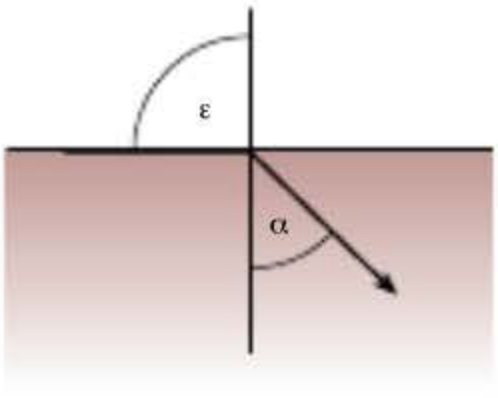


Abb. 21.6 Bestimmung des Brechungsindex. Bei einem Einfallswinkel (ε) von 90°, wenn also ein Lichtstrahl tangential aus einem optisch dünneren in ein optisch dichteres Medium eintritt, errechnet sich der Brechungsindex n = 1/sin α; α wird auch als Grenzwinkel der Totalreflexion bezeichnet [21.1].

21.2.2 Bestimmung des Nah- und Fernpunktes des Auges

Die Bestimmung wird mit dem Optometer von Donders vorgenommen, das auf dem Scheiner'schen Versuch beruht (➔ Abb. 21.7): Vor das Auge wird eine doppelt durchbohrte Lochblende gebracht und eine Nadelspitze gehalten, die sich zunächst innerhalb der Akkommodationsstrecke befindet, also zwischen Nahpunkt N und Fernpunkt F. Mithilfe der Akkommodationskraft wird diese Nadelspitze einfach gesehen.

Nahpunkt und Akkommodationskraft

Um den **Nahpunkt** zu bestimmen, wird die Nadel so lange dem Auge genähert, bis sie trotz maximaler Nahakkommodation doppelt wahrgenommen wird. Das Kriterium „scharf oder unscharf" ist beim Scheiner'schen Versuch also ersetzt durch das Kriterium „einfach oder doppelt". Liegt die Nadelspitze P näher am Auge als der Nahpunkt (wie in ➔ Abb. 21.7), werden die 2 Strahlenbündel, die durch die Öffnungen des Kartons hindurchgehen, nicht mehr auf der Netzhaut, sondern dahinter vereinigt. Die Netzhaut wird also auf 2 Punkten (P_1 und P_2) erregt. Aus 1/Nahpunktsabstand (in m) ergibt sich bei emmetropem Auge die **Akkommodationskraft** (in Brechkrafteinheiten, dpt).

Fernpunkt

Auch die Lage des Fernpunktes kann auf diese Weise ermittelt werden, wenn man das zu untersuchende Auge um einen bekannten Betrag (z. B. durch Vorsetzen von +6 dpt) künstlich myop macht. Ohne Akkommodation liegt dann sein Fernpunkt in 100 : 6 = 17 cm (Myopie in dpt = 1 : Fernpunktsabstand in m). Jenseits dieser Entfernung wird die Nadelspitze doppelt gesehen. Bei einem 20-Jährigen mit 10 dpt Akkommodationskraft liegt der Nahpunkt dann bei 100 : 16 = 6 cm. Seine Akkommodationsstrecke reicht von 17 bis 6 cm. Innerhalb dieser Strecke wird die Nadelspitze also einfach gesehen. Die gleiche Akkommodationsstrecke hat selbstverständlich auch ein 20-Jähriger mit einer natürlichen Myopie von +6 dpt.

Hyperopie und Myopie

Liegt in dem Beispiel der Fernpunkt nicht in 17 cm, sondern z. B. in 20 cm Entfernung, so hat das Auge 5 dpt zu viel. Da es aber künstlich um 6 dpt myop gemacht wurde, liegt eine Hy-

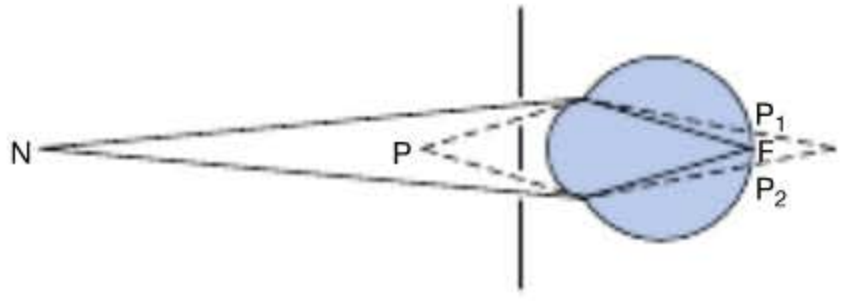


Abb. 21.7 Scheiner`scher Versuch. N = Nahpunkt, P = Punkt innerhalb des Nahpunktabstandes, F = Brennpunkt auf der Netzhaut, P_1 und P_2 = erregte Stellen auf der Netzhaut; Einzelheiten s. Text [21.1].

peropie (zu wenig Brechkraft) von –1 dpt vor. Bei einem Fernpunktsabstand von 14 cm bestehen 7 dpt Brechkraft zu viel. Da aber nur +6 dpt vorgesetzt wurden, liegt eine Myopie (zu viel Brechkraft) von +1 dpt vor.

Astigmatismus

Hat der Betreffende an demselben Auge bei horizontaler Bestimmung seinen Fernpunkt in 20 cm, vertikal aber in 14 cm, so liegt ein Astigmatismus (Brechkraftunterschied) von 2 dpt vor, der durch ein Zylinderglas von 2 dpt auskorrigiert werden muss. Man verwendet dazu entweder ein Sammelzylinderglas von +2 dpt, das horizontal wirken muss, dessen Achse also senkrecht anzuordnen ist, oder man verordnet ein Zerstreuungszylinderglas von –2 dpt, das vertikal wirken muss, dessen Achse also horizontal liegt. Nach dieser Korrektur bleibt noch eine Myopie bzw. Hyperopie von 1 dpt, die durch Kombination des Zylinderglases mit einem entsprechenden sphärischen Glas von 1 dpt zusätzlich auszugleichen ist.

21.2.3 Beobachtung des Augenhintergrundes

Bei der Beobachtung des Augenhintergrundes wird das Licht so in das zu untersuchende Auge geworfen, als ob es vom Auge des Beobachters käme. Dazu kann eine direkte Beleuchtung durch eine Lampe oder der Helmholtz-Augenspiegel (zentral durchbohrter Planspiegel oder Hohlspiegel) eingesetzt werden. Der Augenspiegel wirft das Licht in das Auge des Patienten und beleuchtet eine große Fläche seines Augenhintergrundes, wenn er in die Ferne sieht (I in ➤ Abb. 21.8).

Augenspiegeln (Ophthalmoskopie) im aufrechten Bild

Vom Brennpunkt ausgehende Strahlen verlaufen nach dem Verlassen des Auges achsenparallel (II in ➤ Abb. 21.8). Auch alle anderen von einer Stelle der Netzhaut kommenden Strahlen verlassen das Auge parallel, da die Brennebene des Auges auf der Netzhaut liegt. Sind Arzt und Patient emmetrop und akkommodationslos, so wird also jeder beleuchtete Punkt der Netzhaut des Patienten P punktförmig auf der Netzhaut des Arztes A abgebildet. Voraussetzung für ein scharfes Sehen des Augenhintergrundes ist also bei diesem Augenspiegeln im aufrechten Bild ein paralleler Strahlengang zwischen beiden Augen. Wegen der Lupenwirkung des dioptrischen Apparats des Auges erscheint das Bild in 12–15-facher Vergrößerung, sodass Einzelheiten (Papille, Fovea, Gefäße) gut erkannt werden können.

Augenspiegeln (Ophthalmoskopie) im umgekehrten Bild

Beim Augenspiegeln im umgekehrten Bild wird eine Sammellinse vor das Auge des Patienten gehalten, sodass ein umgekehrtes, reelles, wesentlich kleineres und daher übersichtlicheres Bild des Augenhintergrundes entworfen wird, auf das der Beobachter dann akkommodiert (III in ➤ Abb. 21.8).

21.2.4 Sehschärfe

Winkel der Sehschärfe

Die Sehschärfe (optisches Auflösungsvermögen) des Auges ergibt sich aus der Tatsache, dass 2 Punkte in einem bestimmten Abstand voneinander und in einer bestimmten Entfernung vom Auge noch getrennt wahrgenommen werden. Der maximale Abstand zwischen 2 Punkten, der gerade noch diese beiden Punkte zu unterscheiden erlaubt, entspricht einem Winkel von einer Winkelminute. Unter diesen Umständen ist der Visus (s. u.) dann 1 und die Bilddistanz auf der Netzhaut beträgt gerade etwa 4–5 µm (➤ Abb. 21.9).

Fovea centralis

Die Sehschärfe ist in der Fovea centralis am größten, weshalb ein angeblickter Punkt normalerweise dort fixiert wird. Dass die Sehschärfe mit zunehmender Entfernung von der Fovea centralis abnimmt, hat mehrere Gründe: Einmal ist die Qualität der Abbildung im Bereich der Fovea besser, auch ist die Rezeptorendichte, d. h. die Zapfenzahl pro Netzhautfläche, hier am größten, und schließlich ist der Durchmesser der rezeptiven Feldzentren retinaler Ganglienzellen in der Fovea centralis am kleinsten.

Sehprobentafel

Für die Bestimmung der Sehschärfe werden Sehprobentafeln verwendet, bei denen die Strichdicke der Zahlen oder Buchstaben in der darauf angegebenen Entfernung einer Winkelminute entspricht (➤ Abb. 3.47). Bei Analphabeten benutzt man schwarze Ringe, die an wechselnden Stellen Aussparungen aufweisen, deren Lage anzugeben ist (➤ Abb. 3.47). Die ermittelte Sehleistung, der Visus, wird in Form eines Bruches angegeben. Im Zähler steht die Prüfentfernung, im Nenner diejenige Entfernung, in der der Betreffende den zu erkennenden Buchstaben (➤ Abb. 3.47) noch hätte richtig erkennen müssen (Sollentfernung). Neben den verschiedenen großen Buchstaben sind diese Entfernungen auf den Sehschärfetafeln angegeben. Eine Sehschärfe von z. B. 5/50 bedeutet also, dass der Prüfling ein Prüfzeichen in 5 m Entfernung erkannt hat, das ein normales Auge noch in 50 m zu erkennen vermag. Volle Sehleistung liegt entsprechend bei 5/5 vor. Diese Angabe stellt also keinen mathematischen Bruch dar, sondern ist lediglich die abgekürzte Schreibweise des erhobenen Befundes und sollte daher besser nicht gekürzt werden. Verminderungen der Sehschärfe beruhen meist auf Refraktionsanomalien. Werden diese durch passende Korrekturgläser ausgeglichen, so ist die normale Sehschärfe wieder ausnutzbar.

21.2.5 Intraokularer Druck (Augeninnendruck)

Der intraokulare Druck beträgt normalerweise 10–20 mmHg (1,3–2,7 kPa). Mögliche Methoden seiner Bestimmung sind:

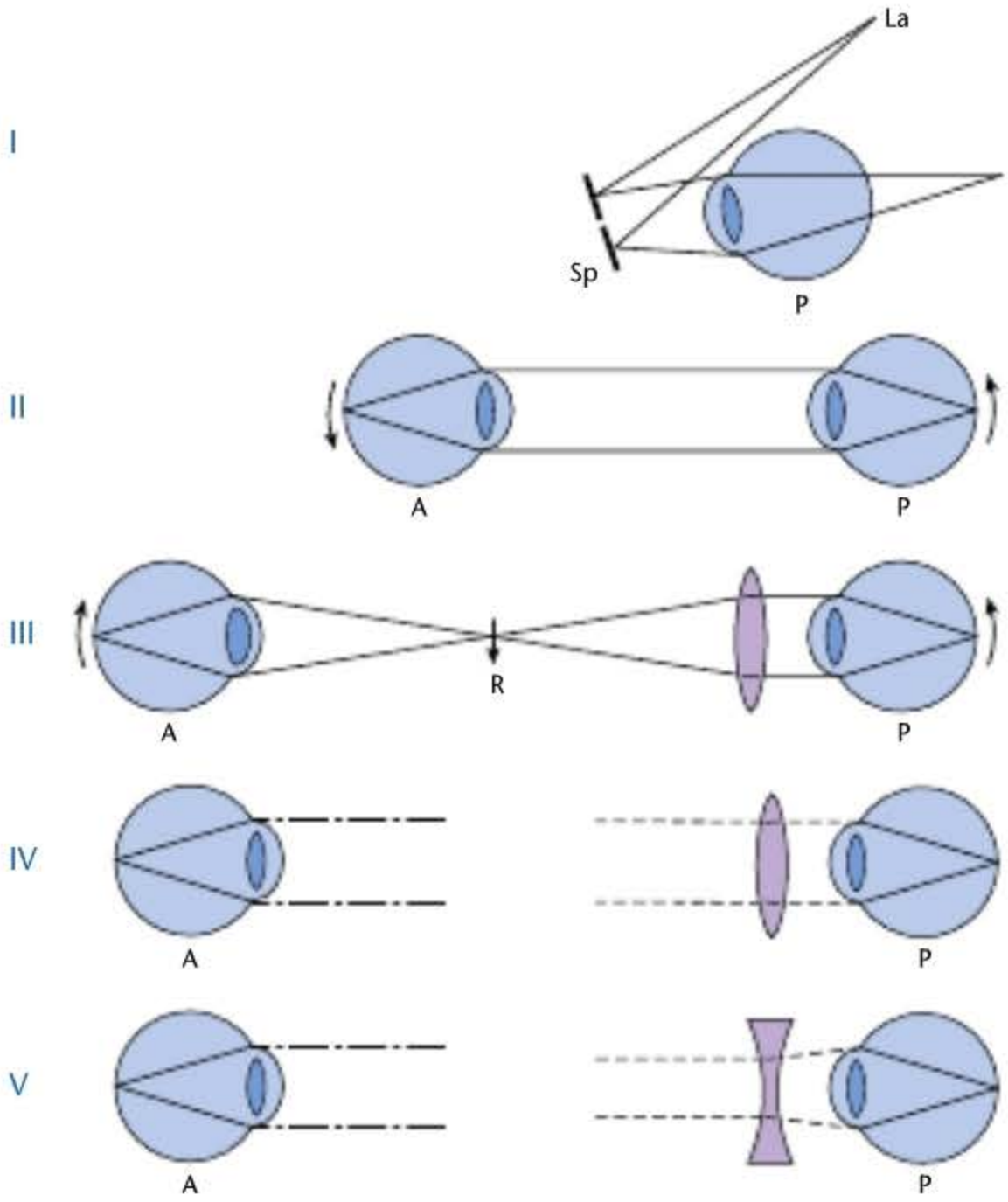


Abb. 21.8 Strahlengang beim Augenspiegeln.
I Strahlengang für die Beleuchtung des Augenhintergrundes. Der von der Lichtquelle La ausgehende, auf einen Planspiegel (Sp) auftreffende Strahlenkegel wird von diesem als Strahlenkegel (divergenter Strahlengang) reflektiert und hinter der Netzhaut vereinigt, sodass eine große Fläche der Netzhaut beleuchtet wird. Der beleuchtende Strahlengang ist in jedem Fall der gleiche, sodass er in den Abb. II–V weggelassen wurde.
II Augenspiegeln im aufrechten Bild ohne Kreuzung der abbildenden Strahlen. Die von einem beleuchteten Punkt der Netzhaut ausgehenden Strahlen werden bei Emmetropie und Akkommodationslosigkeit von Arzt (A) und Patient (P) punktförmig auf der Netzhaut des Arztes vereinigt. Die Pfeile stellen hierbei das Netzhautbild des Patienten und die Abbildung desselben auf der Netzhaut des Arztes dar. Bei parallelem (!) Strahlengang zwischen Arzt und Patient wird die Netzhaut des Patienten daher scharf auf der Netzhaut des Arztes abgebildet. Da Abbildungen im Auge grundsätzlich seitenverkehrt und umgekehrt entstehen, sieht der Arzt das auf seiner Netzhaut abwärts gerichtete Bild tatsächlich aufrecht. Anders als beim Augenspiegeln im umgekehrten Bild sieht er nur ein virtuelles Bild.
III Augenspiegeln im umgekehrten Bild, mit Kreuzung der abbildenden Strahlen bei R (reelles Bild des Augenhintergrundes von P) durch Vorhalten eines Sammelglases vor das Auge des Patienten. Der Arzt akkommodiert auf den Abstand R, die Akkommodation ist durch Verdickung des vorderen Linsenteils angedeutet. Das auf seiner Netzhaut entstehende Bild ist wie beim Patienten aufwärts gerichtet, weshalb er es als umgekehrtes Bild sieht.
IV und V Objektive Bestimmung einer Refraktionsanomalie mithilfe des Augenspiegels. Da beim Augenspiegeln im aufrechten Bild ein paralleler Strahlengang zwischen beiden Augen Voraussetzung für ein scharfes Sehen der Netzhaut des Patienten ist (s. II), muss im Falle der Hyperopie (IV) bzw. Myopie (V) des Patienten ein entsprechendes Korrekturglas vorgesetzt werden, damit die divergent bzw. konvergent austretenden Strahlen parallel ausgerichtet werden und so – bei Akkommodationslosigkeit von Arzt und Patient – das Netzhautbild des Patienten vom Arzt scharf gesehen wird. Die Methode ist deshalb von Bedeutung, weil es damit möglich ist, eine Refraktionsanomalie auch dann objektiv zu bestimmen, wenn der Patient nicht mitarbeiten kann oder will. Die Optometermethode und die Untersuchung mit Sehschärfentafeln verlangen dagegen die Mitarbeit des zu Untersuchenden [21.1].

- Ein feines **Manometer** wird ins Auge eingestochen, was natürlich mit der Verletzung des Auges einhergeht und daher heute obsolet ist.
- **Applanationstonometrie:** Ein kleines Plättchen wird mit messbarem Druck an den Bulbus angedrückt, sodass seine kugelige Wand sich zu einem bestimmten Kreisdurchmesser abplattet.
- **Impressionstonometrie:** Durch Belastung (Stift mit Fußplatte) wird die Eindrückbarkeit der Hornhaut geprüft (Tonometer nach Schiötz). Je geringer der intraokulare Druck ist, desto leichter lässt sich die (anästhesierte) Hornhaut

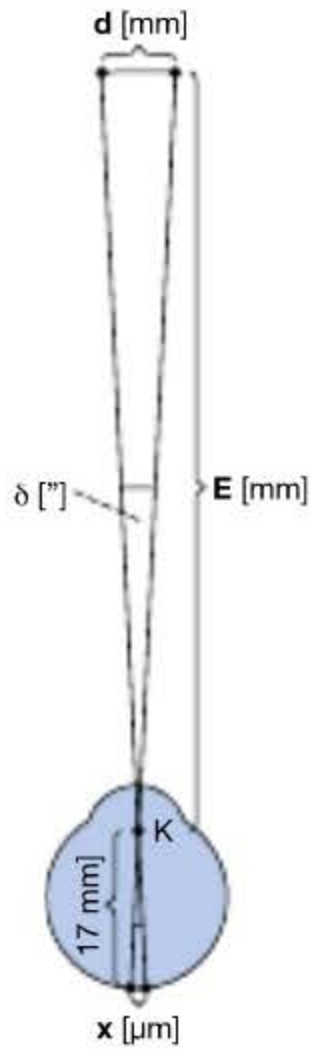


Abb. 21.9 Bestimmung des Winkels der Sehschärfe. d = Punktsehschärfe, kleinste Entfernung von 2 Punkten, die eben noch getrennt wahrgenommen werden, K = Knotenpunkt, E = Betrachtungsabstand, x = Bilddistanz auf der Netzhaut [21.1].

beim Aufsetzen des Tonometers eindellen. Der Grad der Eindellung wird gemessen. Eine modernere Methode funktioniert nach ähnlichem Prinzip, aber berührungfrei: Hierbei wird zur Eindellung der Hornhaut ein Luftstrom eingesetzt.

Eine pathologische Erhöhung des Augeninnendrucks liegt vor, wenn er bei wiederholten Messungen über 22 mmHg (2,9 kPa) liegt. Im akuten Glaukomanfall kann er bis auf über 60 mmHg (8,0 kPa) ansteigen.

21.3 Untersuchungen am Ohr

21.3.1 Audiometrie

Audiometer

Zur klinischen Hörschwellenbestimmung dient das Audiometer. Es enthält einen elektronischen Tongenerator und eine Verstärkerkette, die einen Kopfhörer als Luftschallerzeuger und einen Vibrator als Knochenschallgeber betreibt. An jedem Audiometer befinden sich mindestens 2 Skalen mit je einem Bedienungsknopf. Die eine Skala ist die Frequenzskala zur Auswahl der Messtöne. Sie enthält 8–10 verschiedene Messfrequenzen. Gewöhnlich geht man von der mittleren Normalfrequenz von 1000 Hz aus und schreitet nach unten und oben in Oktavsprüngen vorwärts. Die Hörverlustskala ist in Dezibel (dB) geeicht. Nullpunkt der Skala ist *nicht* der Schwellenschalldruck bei 1000 Hz, sondern der normale Schwellenschalldruck des jeweiligen Messtons wird – unabhängig von dessen Frequenz – gleich 0 dB gesetzt (➢ Abb. 3.76).

Praktische Hörschwellenbestimmung

Bei der praktischen Hörschwellenbestimmung gibt man den Messton zunächst etwas überschwellig auf das Ohr, damit der Untersuchte weiß, was er hören soll. Dann wird der Ton maximal abgeschwächt und allmählich wieder verstärkt, bis die Schwelle erreicht ist. Sämtliche Messungen beginnen mit der mittleren Normalfrequenz von 1000 Hz (bzw. mit c_3). Dann wandert man schrittweise an das untere Ende der Frequenzskala und schließlich auch an das obere Ende. Zuerst wird grundsätzlich die Luftschallempfindlichkeit der Ohren bestimmt, danach die Knochenschallempfindlichkeit. Den Knochenschallgeber drückt der Untersuchte selbst mit der Hand auf den jeweiligen Warzenfortsatz. Die ermittelten Hörschwellenwerte werden auf ein vorgedrucktes Audiogrammblatt übertragen (➢ Abb. 3.76) und liegen bei normalem Gehör im Bereich der Null-Linie (Streuung: ±5 dB). Bei einer Schwerhörigkeit verschiebt sich die Hörschwelle in Richtung höherer Schalldruckwerte. Da ein gegen die Norm erhöhter Schwellenschalldruck eine Empfindlichkeits*abnahme* des Gehörs bedeutet, lässt man die Dezibel-Skala im Audiogramm der Anschaulichkeit halber nicht von unten nach oben (➢ Abb. 3.65), sondern von oben nach unten verlaufen, sodass jeder Hörverlust als Kurven*abfall* in Erscheinung tritt. In ➢ Abb. 3.76 Mitte ist das Audiogramm bei einer Schwerhörigkeit durch eine Schallempfindungsstörung, also Innenohrschwerhörigkeit wiedergegeben (z. B. Presbyakusis). In diesem Fall ergibt sich ein mit der Frequenz zunehmender Hörverlust sowohl bei Luftleitung als auch bei Knochenleitung. In ➢ Abb. 3.76 rechts ist das Audiogramm einer Schallleitungsstörung wiedergegeben, z. B. bei Verstopfung des Gehörgangs. Die Luftleitungskurve (blaue Linie) zeigt einen mit der Tonfrequenz zunehmenden Hörverlust an, während die Knochenleitungskurve (rote Linie) im Normalbereich verläuft. Im tieferen Frequenzbereich liegt sogar eine gegen die Norm erhöhte Empfindlichkeit vor.

21.3.2 Stimmgabelprüfungen

Neben der Audiometrie können in der Klinik zur raschen Orientierung noch folgende Stimmgabelprüfungen herangezogen werden:

Weber-Versuch

Beim Weber-Versuch wird eine angeschlagene Stimmgabel auf die Schädelmitte gesetzt:

- Bei normalem Gehör wird der Ton in beiden Ohren gleich laut bzw. diffus im Kopf gehört.
- Liegt eine Schallleitungsstörung vor, wird der Ton im kranken Ohr lauter gehört.

- Bei einer Innenohrschwerhörigkeit erfolgt umgekehrt eine Lateralisation in das gesunde Ohr.

Bei doppelseitigen, gleichartigen Hörstörungen kann sich beim Weber-Versuch derselbe Befund wie bei einem normalen Gehör ergeben. Zur weiteren Unterscheidung kann in einem solchen Fall der Rinne-Versuch herangezogen werden.

Rinne-Versuch

Beim Rinne-Versuch prüft man zuerst die Knochenleitung, indem die angeschlagene Stimmgabel auf den Warzenfortsatz gesetzt wird, bis der Ton bei Knochenleitung nicht mehr hörbar ist. Hält man die Stimmgabel anschließend unmittelbar vor den Gehörgang, wird der Ton normalerweise wieder wahrgenommen. Die Luftleitung kann also geringere Schallintensitäten vermitteln als die Knochenleitung (Rinne „+"). Bei einer Schallleitungsstörung ist dagegen die Luftleitung gegenüber der Knochenleitung verkürzt (Rinne „–").

21.4 Untersuchungen an Herz und Kreislauf

21.4.1 Registrier- und Untersuchungsmethoden am Herzen

Herz-Lungen-Präparat nach Starling

Um die Aktion von Warmblüterherzen zu untersuchen, wird das gesamte Blut des linken Ventrikels in einen künstlichen Kreislauf geleitet (➤ Abb. 21.10). Durch das Manometer (Ao.-Dr.) wird der Aortendruck registriert. Der Strömungswiderstand im Kreislauf kann dadurch verändert werden, dass der Gummischlauch K durch Luftdruck (Dr) von außen zusammengepresst wird. Der Windkessel (W) ersetzt die Elastizität der natürlichen Aorta. In einer Heizschlinge (H.-Schl.) wird das Blut auf Körpertemperatur erwärmt. Es fließt dann in das Vorratsgefäß (V) und von dort in den rechten Vorhof zurück. Durch die Schraube (V.Z.-Dr.) ist der venöse Zufluss veränderbar. Mit dem Manometer (V.-Dr.) wird der Druck im rechten Vorhof gemessen. Das vom rechten Herzen ausgeworfene Blut fließt zum linken Herzen durch den nicht eingezeichneten Lungenkreislauf. Dort wird es bei künstlicher Ventilation der Lungen arterialisiert.

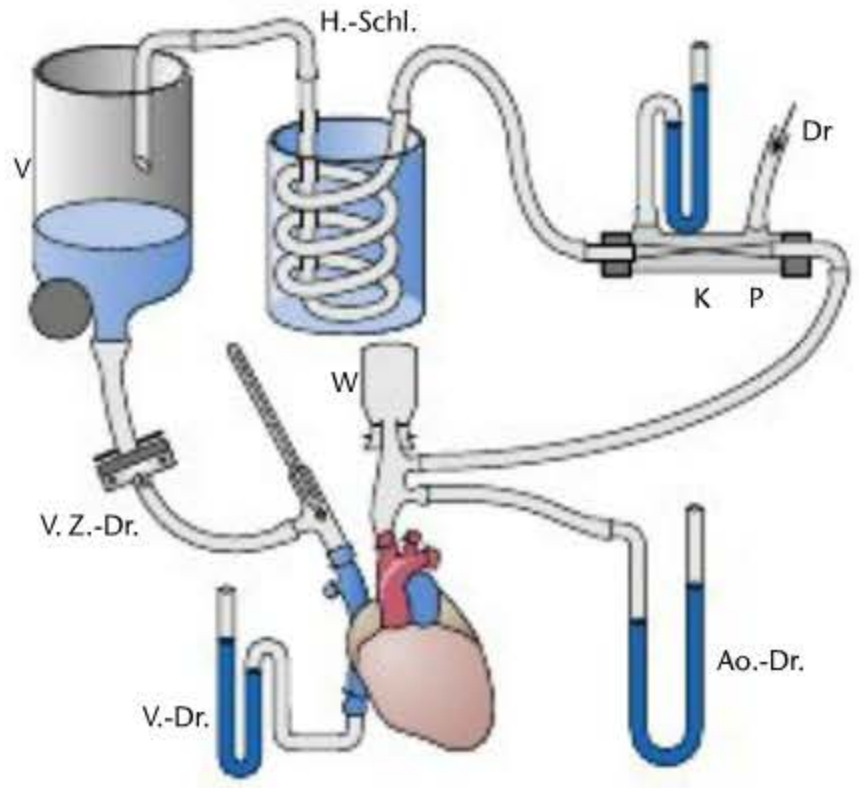


Abb. 21.10 Anordnung zur Untersuchung des isolierten Warmblüterherzens (Herz-Lungen-Präparat nach Starling). Ao.-Dr. = Manometer zur Registrierung des Aortendrucks; W = Windkessel; K, P, Dr. = Modell des Strömungswiderstandes im peripheren Kreislauf. Der Gummischlauch (K), der sich in einer starrwandigen Kapsel (P) befindet, kann von außen mit verschiedenen Drücken (Dr) komprimiert werden; H.-Schl. = Heizschlinge, V = Vorratsgefäß, V.Z.-Dr. = Mechanismus zur Einstellung des venösen Zuflusses, V.-Dr. = Manometer zur Registrierung des Drucks im rechten Vorhof [21.1].

21.4.2 Blutdruckmessung am Menschen

Unblutige Bestimmung

Zur unblutigen Bestimmung des systolischen und diastolischen Blutdrucks verwendet man die auskultatorische Methode (nach Korotkow). Dabei wird das Strömungsgeräusch der Armarterie mit einem Stethoskop unterhalb der Oberarmmanschette in der Ellenbeuge abgehört. Liegt der Druck in der Manschette höher als das Blutdruckmaximum, so ist die Arterie dauernd verschlossen und damit auch kein Durchströmungsgeräusch hörbar. Ist der Druck in der Manschette aber geringer als das Maximum und größer als das Minimum der einzelnen Blutdruckschwankung, wird das Gefäß bei jedem Herzschlag für kurze Zeit stoßweise eröffnet, wodurch jedes Mal ein ruckartiges Durchströmungsgeräusch durch Turbulenzen entsteht (➤ Abb. 21.11). Wenn der Manschettendruck geringer wird als das Blutdruckminimum, ist das Gefäß dauernd geöffnet, und das von der stoßweisen Eröffnung herrührende Geräusch fällt damit wieder weg (➤ Abb. 21.11). Das plötzliche Leiserwerden des Geräusches gibt also an, dass die Höhe des diastolischen Blutdrucks erreicht ist.

Blutige Bestimmung

Zur blutigen Bestimmung des Blutdrucks werden Drucksonden in arterielle Gefäße (insbesondere die A. radialis) eingebracht. Diese Methode ist genauer als die unblutige Druckmessung und wird in der intensivmedizinischen Betreuung von schwer kranken Patienten angewendet. Über den arteriellen Zugang ist es gleichzeitig möglich, die arterielle O_2-Sättigung zu messen.

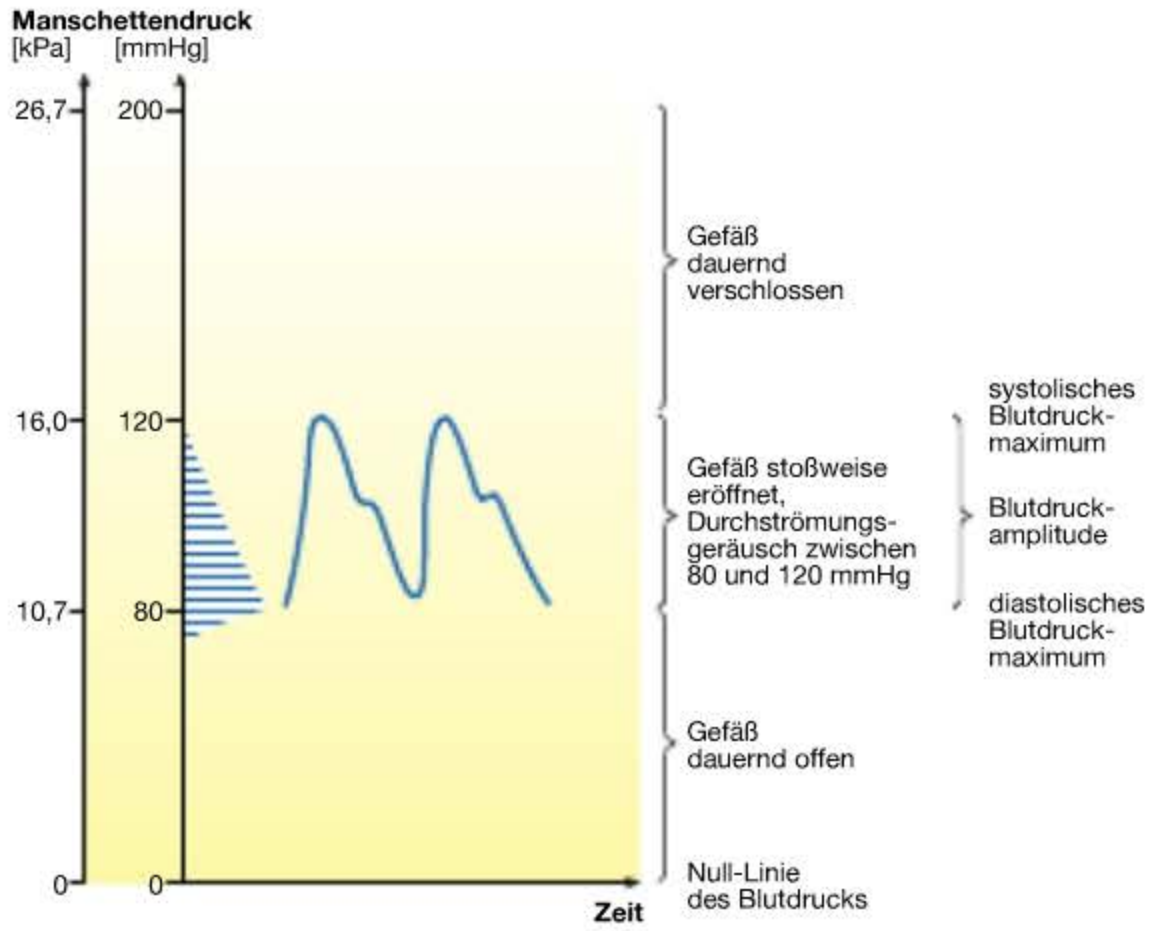


Abb. 21.11 Blutdruckmessung beim Menschen (Schema). Zwei Druckpulskurven sind als Druck-Zeit-Funktion eingetragen [21.1].

21.4.3 Bestimmung des Herzzeitvolumens (HZV)

Da eine direkte Bestimmung des HZV immer größere operative Eingriffe erfordert, werden beim Menschen sog. indirekte Methoden angewendet.

HZV-Bestimmung nach dem Fick`schen Prinzip

Diese Methode beruht auf der Tatsache, dass das „Lungenzeitvolumen" und das Herzzeitvolumen gleich sind. Daher lässt sich das HZV nach folgender Formel berechnen, wenn man den Sauerstoffgehalt im venösen und arteriellen Blut und gleichzeitig die pro Zeiteinheit in den Lungen vom Blut aufgenommene Sauerstoffmenge bestimmt. Geht man bei der Zeiteinheit von einer Minute aus, so ergibt sich als Herzminutenvolumen (HMV):

$$\text{HMV} = \frac{\text{O}_2 - \text{Aufnahme pro min}}{\text{arteriovenöse O}_2 - \text{Differenz}} \left[\text{ml/min}\right]$$

Dieser Zusammenhang soll an einem einfachen Beispiel erläutert werden: Im venösen Mischblut seien 14 ml O_2 und im arteriellen Blut 20 ml O_2 pro 100 ml Blut enthalten. Das bedeutet, dass die arteriovenöse O_2-Differenz 6 ml O_2 pro 100 ml Blut beträgt und dass somit 100 ml Blut in den Lungen 6 ml O_2 aufnehmen. Weiterhin soll die pro Minute in den Lungen vom Blut aufgenommene Sauerstoffmenge 300 ml betragen. Da in der Lunge 100 ml Blut 6 ml O_2 aufnehmen, sind für die Aufnahme von 300 ml O_2 also 5000 ml Blut notwendig. Daraus ergibt sich, dass 5 l Blut pro Minute durch die Lunge und damit durch das Herz geflossen sind.

Ein besonderes Problem besteht bei dieser Methode darin, venöses Blut mit einem repräsentativen Sauerstoffgehalt zu gewinnen, da der O_2-Gehalt im venösen Blut der verschiedenen Organkreisläufe sehr unterschiedlich ist und das venöse Blut selbst im rechten Herzen nicht immer komplett durchmischt wird. Daher benutzt man zur Bestimmung der Gasaufnahme in der Lunge auch häufig ein Fremdgas, z. B. ein Acetylenluftgemisch, mit dem man in analoger Weise zu der oben beschriebenen Methode verfahren kann.

HZV-Bestimmung mit der Farbstoffverdünnungsmethode

Bei diesem Verfahren wird ein Farbstoff rasch intravenös injiziert und seine Konzentration fortlaufend im arteriellen Blut bestimmt. Auf diese Weise erhält man die sog. Farbstoffverdünnungskurve (Konzentrations-Zeit-Kurve). Wie aus dem typischen Beispiel der ➤ Abb. 21.12 hervorgeht, setzt nach der kürzesten Kreislaufzeit ein steiler Konzentrationsanstieg ein. Der Abfall der Kurve wird durch einen zweiten Anstieg unterbrochen, der durch die Rezirkulation des farbstoffhaltigen Blutes entsteht. Bei der Auswertung der Kurve extrapoliert man unter Vernachlässigung des zweiten Gipfels zunächst auf null (gestrichelter Kurvenabschnitt in ➤ Abb. 21.12). Weiterhin lassen sich aus der Farbstoffverdünnungskurve die mittlere Konzentration (C_m) und die Passagezeit (t) des Indikators ermitteln. Das weitere Vorgehen soll durch ein Beispiel erläutert werden. Die Menge (l) des injizierten Farbstoffs betrage 300 mg, die mittlere Konzentration des Farbstoffs im arteriellen Blut (C_m) 12 mg/100 ml und die Dauer (t) des primären Farbstoffgipfels 30 s. Aus diesen Angaben kann durch folgende Überlegung das auf eine Minute

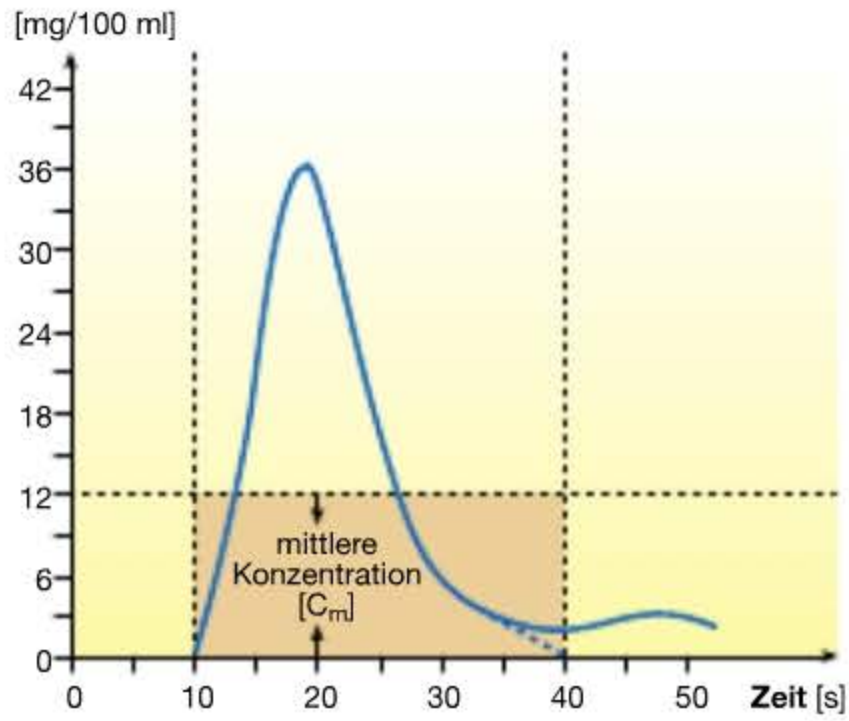


Abb. 21.12 Konzentration eines Farbstoffs im arteriellen Blut (Ordinate) nach dessen intravenöser Injektion zum Zeitpunkt 0. Der erste Konzentrationsgipfel wurde unter Vernachlässigung des Wiederanstiegs auf null extrapoliert (gestrichelte Weiterführung der Kurve). Die mittlere Konzentration wurde durch Halbierung der integrierten Fläche unter der Konzentrationskurve erhalten [21.1].

bezogene Herzzeitvolumen (HMV) berechnet werden: Wenn zum Transport von 12 mg Farbstoff 100 ml Blut benötigt werden, müssen für 300 mg Farbstoff 2,5 l zur Verfügung stehen.

Da weiterhin der Farbstoffgipfel 0,5 min dauert, beträgt das HMV 5 l. Diese Zusammenhänge lassen sich auch in die Formel fassen:

$$HMV = \frac{l \times 60}{Cm \times t} \; [ml/min]$$

Kontinuierliche Methoden

Neben den oben beschriebenen diskontinuierlichen Methoden sind auch kontinuierliche Bestimmungsmethoden im klinischen Einsatz. Hiervon haben 2 Methoden eine gewisse Bedeutung:

- die elektromagnetische Flussmessung oder
- die Ultraschall-Transit-Time-Methode.

Weil für diese Methoden invasive Eingriffe erforderlich sind, bleiben sie auf Einsätze in der Thoraxchirurgie und den experimentellen Bereich beschränkt.

Elektromagnetische Flussmessung

Bei der elektromagnetischen Flussmessung wird ein Messkopf um die Aorta oder Pulmonalarterie gelegt. Durch elektromagnetische Induktion wird eine Spannung erzeugt. Diese ist proportional zum Blutfluss (➔ Kap. 21.4.4).

Ultraschall-Transit-Time-Methode

Bei der Ultraschall-Transit-Time-Methode wird der Blutfluss über die Zeit errechnet, die der Schall durch das Medium Blut

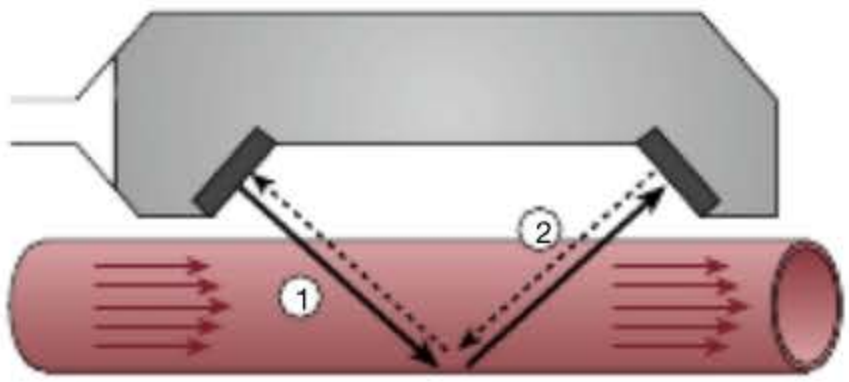


Abb. 21.13 Prinzip der Durchflussmessung mit Doppler-Sonographie. Der Schallkopf emittiert zunächst Schall in Flussrichtung des Gefäßes (1). Dieser wird an der Gefäßwand (teilweise) reflektiert und trifft mit einer messbaren Verzögerung schließlich auf den Schallaufnehmer. In einem zweiten Schritt wird Schall entgegen der Flussrichtung emittiert (2) und wiederum die Zeitverzögerung gemessen. Gegen den Strom ist diese größer; aus der Differenz der Verzögerungen kann auf die Strömungsgeschwindigkeit geschlossen werden.

benötigt. Im Prinzip handelt es sich hier um eine Doppler-Messung, bei der die Zeit zwischen Emission und Aufnahme des Ultraschalls zwischen 2 Sensoren einmal in Flussrichtung des Gefäßes und einmal in Gegenrichtung registriert wird. Durch die Laufzeitdifferenz können die Strömungsgeschwindigkeit und bei Kenntnis des Gefäßdurchmessers das Zeitvolumen bestimmt werden (➔ Abb. 21.13). Das HZV lässt sich allerdings auch hier nur an Aorta oder Pulmonalarterie abschätzen, weil diese Gefäßen noch das gesamte Auswurfvolumen passiert.

21.4.4 Durchblutungsmessungen

Bei den Methoden zur Durchblutungsmessung kann man 2 Typen unterscheiden: Entweder wird das Blutvolumen bestimmt, das pro Zeiteinheit durch ein isoliertes Gefäß fließt, oder es wird die Gewebedurchblutung bzw. sog. lokale Durchblutung gemessen. Bei der Messung der lokalen Durchblutung gehen zahlreiche Prozesse des Stoffaustauschs im Gewebe mit ein.

Durchflussmessungen an isolierten Gefäßen

Zur Bestimmung der Blutmenge, die pro Zeiteinheit durch ein isoliertes Gefäß fließt, wird überwiegend die elektromagnetische Flussmessung angewendet. Dieses Verfahren beruht darauf, dass auf einen Ladungsträger, der sich durch ein Magnetfeld bewegt, senkrecht zur Bewegungsrichtung und senkrecht zum Magnetfeld eine Kraft ausgeübt wird und dass diese Kraft der Bewegungsgeschwindigkeit proportional ist. Das Blut, das durch ein Gefäß fließt, stellt mit den in ihm enthaltenen Kationen und Anionen einen sich bewegenden elektrischen Leiter dar. Wenn daher auf die Blutsäule ein magnetisches Feld einwirkt, werden die Ladungsträger unterschiedlicher Polung senkrecht zum Magnetfeld in entgegengesetzter Richtung abgelenkt. Dadurch entstehen Ladungsanhäufungen, die als elektrische Spannung an der Außenseite des Gefäßes gemessen werden können. Da die Kraft zur Trennung der Ladungsträger von der Bewegungsgeschwindigkeit abhängt, kann das Durch-

flussvolumen pro Zeiteinheit mithilfe der entstehenden Spannung gemessen werden, wenn der Gefäßdurchmesser bekannt ist.

Bestimmung der Gewebedurchblutung

Thermoelektrische Methode

Bei der thermoelektrischen Methode wird ein Gewebestück mithilfe einer konstanten elektrischen Wärmequelle geringfügig über die Blut- und Umgebungstemperatur aufgeheizt und gleichzeitig die Temperatur an der geheizten Stelle registriert. Bei konstanter Wärmezufuhr hängt die aktuelle Temperatur des geheizten Areals von der Wärmeleitfähigkeit des Gewebes ab. Daher wird die Temperatur am geheizten Messort umso niedriger sein, je mehr Blut durch diesen Gewebeanteil fließt und je mehr Wärme damit abtransportiert wird. Durch die Registrierung der Temperatur im geheizten Gewebestück lassen sich also fortlaufend Änderungen der lokalen Durchblutung erfassen.

Indikatorauswaschmethode (Clearance-Methode)

Bei diesem Verfahren wird dem Gewebe über die Blutbahn schlagartig und für eine sehr kurze Zeit ein Indikator zugeführt und die Konzentration des Indikators im Gewebe gemessen. Nach der Applikation des Indikators steigt die Indikatorkonzentration mit Beginn des Einwaschvorgangs (E) zunächst steil an (➔ Abb. 21.14a). Nimmt die Indikatorzufuhr über das Blut wieder ab, überwiegen schließlich die Auswaschvorgänge (A) und die Indikatorkonzentration im Gewebe fällt dementsprechend wieder ab. Dabei wird der Indikator umso schneller wieder aus dem Gewebe entfernt, je höher die Durchblutung ist. Bei hoher (1) und geringer (2) lokaler Durchblutung ergeben sich dabei typische Kurvenverläufe (➔ Abb. 21.14b). Die Steilheit des Kurvenabfalls ist also ein Maß für die Höhe der Gewebedurchblutung. Da die Auswaschkurven in der Regel logarithmisch verlaufen, kann man ihre Steilheit am einfachsten dadurch bestimmen, dass man sie in ein halblogarithmisches Koordinatensystem einträgt (➔ Abb. 21.14b).

Als Indikatoren dienen in der Regel Fremdgase, deren Konzentration durch die Stoffwechselvorgänge des Gewebes nicht beeinflusst wird. Neben H_2 werden auch häufig die radioaktiven Isotope von Krypton (Kr^{85}) und Xenon (Xe^{133}) als Indikatoren benutzt, deren Gewebekonzentration mit entsprechenden Tastköpfen messbar ist.

Plethysmographie

Das Volumen des betroffenen Gewebes verändert sich unter verschiedenen Bedingungen, wenn es besser oder schlechter durchblutet wird. Daher kann man durch fortlaufende Messung des Volumens isolierter Organe oder einzelner Extremitäten auf deren Durchblutung zurückschließen. Um die Volumenschwankungen einzelner Körperteile zu registrieren, werden plethysmographische Anordnungen verwendet: Der Körperteil, dessen Volumenschwankungen registriert werden

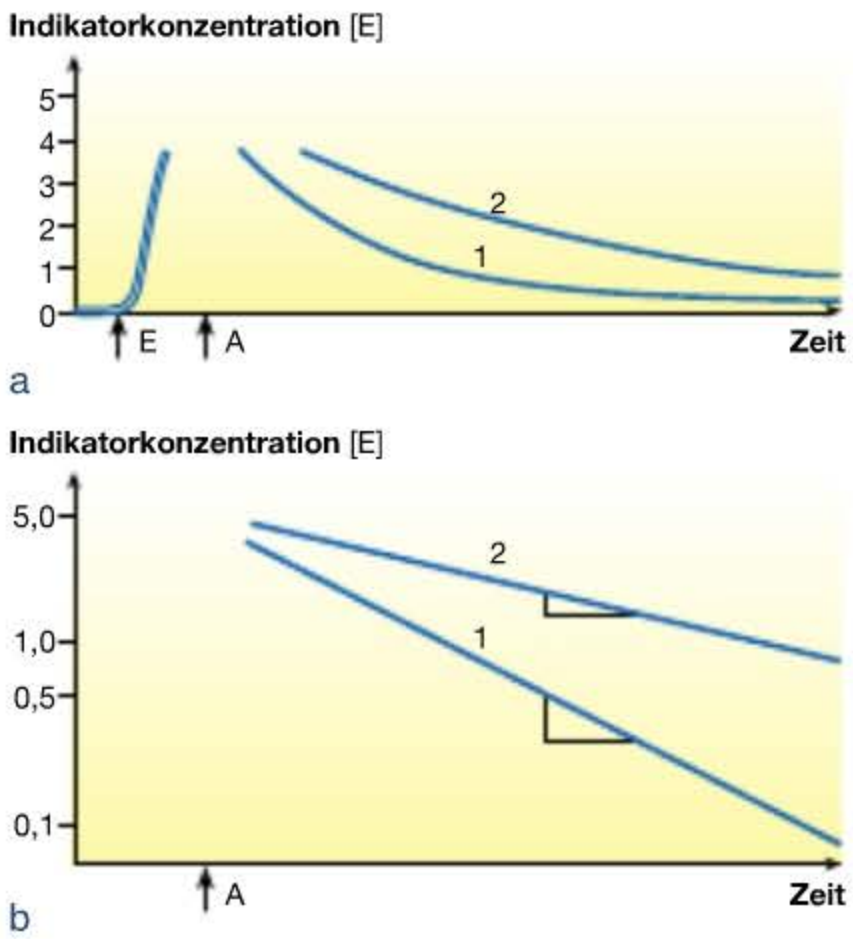


Abb. 21.14 Indikatorauswaschkurven (a) und deren Auswertung (b) zur Bestimmung der Gewebedurchblutung. Ordinate = Indikatorkonzentration (E) im Gewebe in willkürlichen Einheiten [21.1].
a Zum Zeitpunkt E wird rasch eine bestimmte Indikatormenge in die Blutbahn injiziert und dadurch anschließend in das Gewebe eingewaschen. Vom Zeitpunkt A an überwiegt der Auswaschvorgang, der bei hoher Gewebsdurchblutung (1) schnell, bei geringerer Gewebsdurchblutung (2) langsamer verläuft.
b Trägt man die Ordinatenwerte der Kurve A gegen eine logarithmisch unterteilte Ordinate auf, so lässt sich direkt die Steilheit der Auswaschkurven ermitteln.

sollen, wird mit einem starrwandigen Gefäß umgeben, das zum übrigen Körper hin abgedichtet und mit Wasser gefüllt ist. Volumenschwankungen des eingeschlossenen Körperteils resultieren bei einer solchen Anordnung in Änderungen der Flüssigkeitsverdrängung. Diese können auf die Gummimembran einer Metallkapsel (Marey-Kapsel) und damit schließlich auf einen Schreibhebel übertragen werden (➔ Abb. 21.15). Da das Blut über die Venen im Wesentlichen gleichmäßig abfließt und der arterielle Zustrom des Blutes pulsatorische Schwankungen aufweist, zeigt das Volumen z. B. einer Extremität rhythmische Veränderungen, die der Herztätigkeit entsprechen und als Volumenpulse bezeichnet werden. Wird der venöse Abstrom durch eine Blutdruckmanschette, in der der Druck auf einen subdiastolischen Wert von z. B. 60 mmHg (8,0 kPa) erhöht wurde, unterbrochen, so steht der arterielle Bluteinstrom ganz im Vordergrund und bestimmt somit die Volumenzunahme des Körperteils. Bei dieser Venenverschlussplethysmographie lässt sich also aus der Steilheit der Volumenzunahme der arterielle Bluteinstrom berechnen. Nach einigen Sekunden sind bei diesem Verfahren die Venen so weit gefüllt, dass in ihnen der Druck über den Manschettendruck ansteigt und der venöse Abstrom wieder einsetzt.

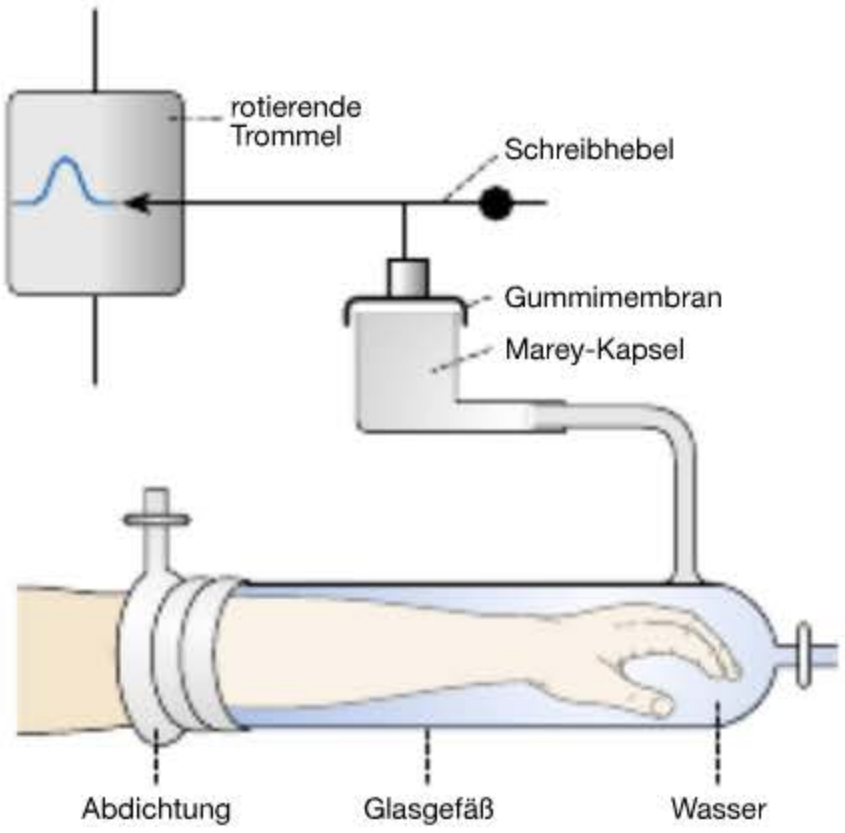


Abb. 21.15 Anordnung zur Volumenregistrierung einer Extremität (Plethysmograph); Einzelheiten s. Text [21.1].

21.5 Untersuchungen des Blutes

21.5.1 Blutkörperchenzählung

Rote Blutkörperchen

Die praktisch wichtige Zählung der roten Blutkörperchen wird nach genauer Verdünnung auf 1 : 100 (1 Teil Blut + 99 Teile NaCl-Lösung) unter dem Mikroskop in besonders konstruierten Zählkammern vorgenommen, die Raumteile von 1/20 × 1/20 mm Grundfläche und eine Höhe von 1/10 mm aufweisen. So ist es möglich, mit hinreichender Genauigkeit die Zahl der körperlichen Blutelemente zu bestimmen, da jeder kleinste Raumteil, der mit dem verdünnten Blut zu beschickenden Zählkammer 1/4000 µl umfasst (➤ Abb. 21.16).

Weiße Blutkörperchen

Die weißen Blutkörperchen werden bei einer Verdünnung des Blutes auf 1 : 10 nach Zerstörung der Erythrozyten durch verdünnte Essigsäure gezählt. Für die Differenzierung der Leukozyten ist ferner eine Kernfärbung erforderlich.

Thrombozyten

Zur Thrombozytenzählung wird nach Einstich in die Fingerbeere ein Tropfen einer Magnesiumsulfatlösung auf die Einstichstelle gebracht, sodass sich der Blutstropfen damit mischt. In einem gefärbten Ausstrichpräparat werden die Thrombozyten gezählt. Auf 1000 Erythrozyten sieht man normalerweise 40–60 Thrombozyten. Nach Zählung der Erythrozyten in der Zählkammer ergibt sich die Anzahl der Thrombozyten. Bei 5 Mill. Erythrozyten und 50‰ Thrombozyten ergibt sich eine Thrombozytenzahl von 250 000 in 1 µl (250×10^9/l).

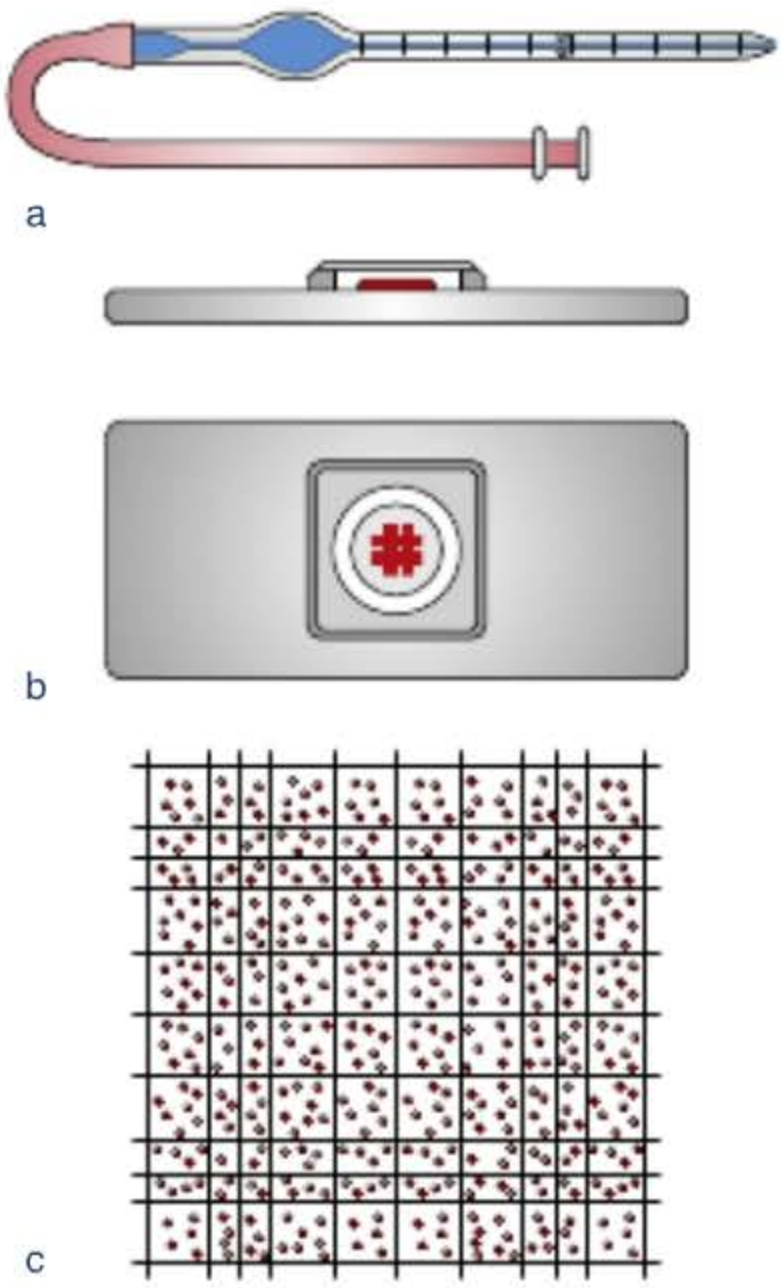


Abb. 21.16 Blutkörperchenzählapparat [21.1].
a Mischpipette zum Aufsaugen und zur Verdünnung des Blutes auf 1 : 100.
b Zählkammer im Längsschnitt mit Deckglas (oben) und in der Aufsicht ohne Deckglas (unten).
c Bild der gefüllten Kammer im Mikroskop.

21.5.2 Bestimmung der Blutungs- und Gerinnungszeit

Blutungszeit

Zur Bestimmung der Blutungszeit wird mit einer Nadel in Fingerbeere oder Ohrläppchen gestochen. Die austretenden Blutstropfen werden laufend auf Filtrierpapier aufgefangen (Normalzeit 3–5 min), oder man taucht die Fingerkuppe in ein Glas mit physiologischer Kochsalzlösung von 37 °C. Der zu Boden sinkende Blutfaden reißt beim Sistieren der Blutung plötzlich ab.

Gerinnungszeit

Die Gerinnungszeit wird dadurch bestimmt, dass man Blutstropfen in Schälchen einfließen lässt und feststellt, wann beim Durchfahren mit einem dünn ausgezogenen Glasfaden der erste Fibrinfaden erhalten wird. Normalerweise geschieht dies nach 2–3 Minuten, nach anderen Angaben nach 5–7 Minuten.

Pathologische Veränderungen

Abweichungen der Blutungszeit ergeben sich aus Veränderungen der an der „Hämostase" beteiligten Mechanismen, z. B. durch Thrombozytopenie oder Thrombozytendefekte (Thrombozytopathie), Störungen im Ablauf des plasmatischen Gerinnungsmechanismus (Koagulopathie) oder vaskulär bedingte hämorrhagische Diathesen, z. B. bei verminderter Kapillarresistenz oder mangelhafter Gefäßreaktion bzw. -konstriktion (Vasopathie).

21.5.3 Bestimmung der Blutmenge

Bestimmung des Plasmavolumens

Zur Bestimmung des Plasmavolumens verwendet man einen Farbstoff, der sich sofort mit dem Plasmaeiweiß verbindet und daher die Blutbahn nur sehr langsam verlässt, z. B. Evans-Blau. Die durch Injektion zugeführte Farbstoffmenge, die sich aus der Farbstoffkonzentration (C_1) und dem Volumen des Lösungsmittels (V_1) berechnen lässt, bleibt nach der Durchmischung und Verdünnung im Gefäßsystem also praktisch konstant. Nach Bestimmung der Plasmakonzentration des Farbstoffs (C_2) kann das Plasmavolumen (V_2) in folgender Weise berechnet werden:

$$C_1 \times V_1 = C_2 \times V_2$$

$$V_2 = \frac{C_1 \times V_1}{C_2}$$

Aus dem Plasmavolumen lässt sich das Gesamtblutvolumen ermitteln, wenn man zugleich das Volumen der Blutzellen bestimmt (sog. Hämatokrit). Zu diesem Zweck wird das Blut in graduierten Röhrchen zentrifugiert. Als Normalwerte ergeben sich 0,54 für Plasma und 0,46 für korpuskuläre Elemente. Dementsprechend beträgt der Hämatokrit also 0,46.

Bestimmung des Erythrozytenvolumens

Statt der Bestimmung des Plasmavolumens nach dem beschriebenen Indikatorverdünnungsverfahren kann man auch von der Bestimmung des Erythrozytenvolumens ausgehen. Man verwendet dazu mit radioaktivem Phosphor (P^{32}) markierte Erythrozyten. Der Vergleich der Radioaktivität der injizierten Aufschwemmung mit einer nach einer einigermaßen gleichmäßigen Verteilung entnommenen Blutprobe mit dem Geiger-Zählrohr ergibt die Verdünnung der markierten Erythrozyten und damit die vorhandene Erythrozytenmenge.

21.5.4 Spektroskopie des Blutes

Spektroskop

Bei einem Geradsichtprisma (Dispersionsprisma) liegt eine Prismenkombination vor, bei der sich die Ablenkungen des Lichtstrahls aufheben und das Licht praktisch parallel zur optischen Achse austritt, aber die Farbenzerstreuung (Dispersion) des weißen Lichtes zu einem Farbband, dem Spektrum, erhalten bleibt. Je schmaler der Lichtspalt ist, desto reiner erscheint das Spektrum, da sich dann die einzelnen Farben nicht überlappen. Durch den Okularauszug des Spektroskops wird schließlich die Schärfe des Bildes eingestellt. Ob das Spektrum „rein" und „scharf" ist, erkennt man an den Fraunhofer'schen Linien bei Betrachtung des Sonnenlichtes durch das Spektroskop.

Hämoglobin in der Spektroskopie

Die verschiedenen Arten des Hämoglobins lassen sich sehr charakteristisch mit dem Spektroskop nachweisen (➤ Abb. 21.17). Das sauerstoffreiche Hämoglobin zeigt dabei einen breiten Absorptionsstreifen im Gelbgrünen. Schon nach kurzem Schütteln des sauerstoffreichen Blutes an der Luft wandelt es sich in O_2-haltiges Hämoglobin um, das jetzt 2 charakteristische Streifen ebenfalls im Gelbgrünen aufweist. Diese können durch Sauerstoffentzug, z. B. durch Entgasen im Vakuum (Partialdruck = 0) oder durch chemisch den Sauerstoff absorbierende Substanzen (Ammoniumsulfid, Natriumdithionit u. a.) leicht wieder in den breiten Streifen des sauerstoffreichen Hämoglobins zurückverwandelt werden. Die viel größere Affinität des Kohlenmonoxids zum Hämoglobin zeigt sich spektroskopisch an der sofortigen Veränderung des Spektrums beim Durchleiten von Leuchtgas. Die für CO-Hämoglobin charakteristischen Streifen, die fast an der gleichen Stelle wie beim O_2-haltigen Hämoglobin liegen, lassen sich dann nicht in das Spektrum des sauerstoffreichen Hämoglobins umwandeln. Die Intensität der Streifen ist natürlich von Konzentration und Schichtdicke abhängig.

Klinische Anwendung

Experimentell und klinisch wird die Änderung der Durchlässigkeit des Hämoglobins für langwelliges Licht bei O_2-Abgabe und -Aufnahme zur fortlaufenden Registrierung der O_2-Sättigung im strömenden Blut und zur Ermittlung des Hb- und O_2-Gehaltes von Blut außerhalb des Körpers verwendet (Oxymetrie).

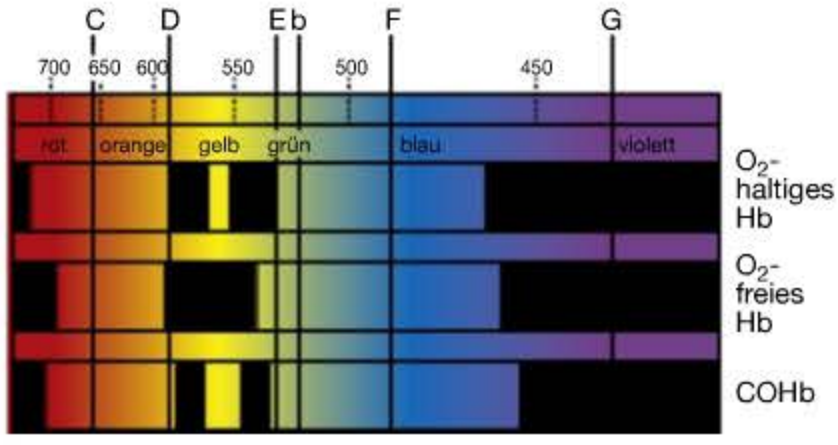


Abb. 21.17 Absorptionsstreifen im Spektrum des Blutes bei verschiedenen Hb-Formen. Die oberhalb der Spektren eingetragenen Zahlen bezeichnen die Wellenlänge in nm. C–G = Fraunhofer'sche Linien [21.1].

Methämoglobin

Manche stark oxidierend wirkenden „Blutgifte" wie Kaliumchlorat, Kaliumferricyanid (rotes Blutlaugensalz), Kaliumpermanganat u. a. bewirken eine Umwandlung des Hämoglobins zu Methämoglobin (mit dreiwertigem Eisen, also Hämiglobin). Dabei geht die Fähigkeit zum Sauerstofftransport verloren und der gesamte Atmungssauerstoff wird aus der Hb-Bindung herausgetrieben. Auch das Met-Hb zeigt im Spektrum charakteristische Absorptionsstreifen, besonders im Rot.

21.5.5 Viskosimeter

Hagen-Poiseuille-Gesetz

Viskositätsbestimmungen beruhen auf der Anwendung des Hagen-Poiseuille-Gesetzes. Für starrwandige Kapillaren gilt die Beziehung:

$$Q = \frac{V}{t} = \frac{\Delta p \times r4}{l} K$$

wobei in der Konstanten K der Viskositätskoeffizient η enthalten ist ($K = \pi/8\eta$). Wenn man bei derselben Kapillare (Länge l und Radius r konstant) bei verschieden hohem Druck (Δp, die Druckdifferenz zwischen Anfang und Ende der Kapillare) die in der Zeiteinheit (t) ausfließende Flüssigkeitsmenge $Q = V/t$ misst, so muss das Verhältnis $Q/\Delta p$ stets konstant bleiben. Wiederholt man den Versuch mit einer anderen Flüssigkeit (z. B. Blut, Glycerin, Alkohol, Äther), so ergibt sich eine andere konstante Zahl für $Q/\Delta p$.

Prinzip der Viskosimeter

Setzt man den Wert für Wasser = 1, ergibt sich daraus die Viskosität der zu untersuchenden Flüssigkeit im Vergleich mit Wasser. Viskosimeter lassen sich in verschiedenen Formen konstruieren. Immer beruhen sie darauf, dass bei der Verwendung einer anderen Flüssigkeit nur *ein* Faktor der Formel geändert wird, während die anderen Faktoren konstant gehalten werden. So kann man z. B. die Zeiten bestimmen, die Wasser und eine andere Flüssigkeit brauchen, um bei gleicher Menge, gleichem Druck und gleicher Kapillare aus der Anordnung auszufließen. Das Verhältnis der Zeiten ergibt den (relativen) Viskositätskoeffizienten der anderen Flüssigkeit, wenn der Wert für Wasser = 1 gesetzt wird.

Viskosimeter von W. R. Hess

Auf dem gleichen Prinzip beruht das Viskosimeter von W. R. Hess (➤ Abb. 21.18). Zwei Rohre mit anschließenden gleich weiten Kapillaren werden bis zur Marke 0 mit Wasser bzw. Blut gefüllt. Mittels eines Gummiballons werden die beiden anderen Flüssigkeiten gleichzeitig in die Rohre a_1 und b_1 gesogen. Die von den Flüssigkeiten durchlaufenen Wegstrecken stehen im umgekehrten Verhältnis zur Viskosität. Wenn man das Blut bis zur Marke 1 ansaugt, gibt die Marke, bis zu der das Wasser gelangt, die Viskosität des Blutes an. Die Viskosität des menschlichen Blutes beträgt danach ungefähr 5.

21.5.6 Gasanalyse

Manometrische Methode

Das Prinzip der Analyse eines Gasraums auf seine Zusammensetzung wird an der vereinfachten Apparatur in der ➤ Abb. 21.19 deutlich. Nach Ausgießen von 100 ml Wasser aus der vorher gefüllten Flasche sind in dieser 100 ml der zu untersuchenden atmosphärischen Luft enthalten, die nach Temperaturausgleich im Wasserbad unter atmosphärischem Druck steht, was an dem Gleichstand des Manometers (Stellung 1) erkennbar ist. Das Bodenwasser der Flasche enthält – unterschichtet unter die Flüssigkeit – ein Absorbens für O_2 ($Na_2S_2O_4$, Natriumdithionit). Nach Durchschütteln über einige Minuten ergibt sich bei Verbindung mit dem Wassermanometer eine durch die Sauerstoffabsorption bedingte Druckverminderung

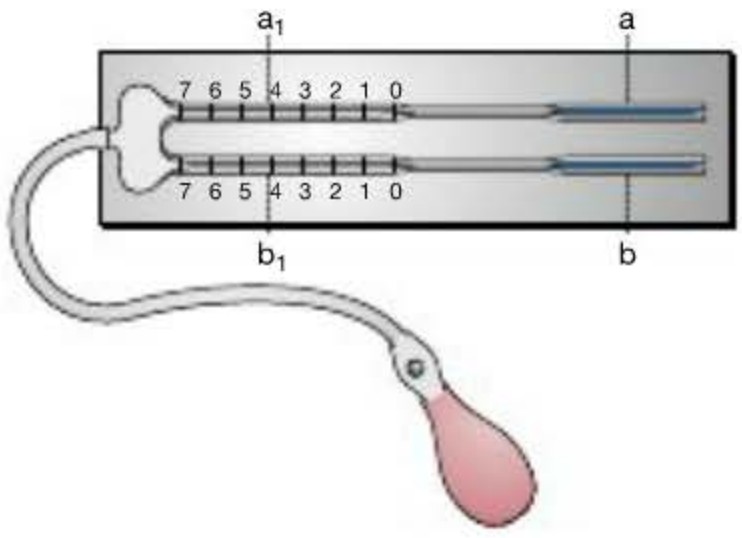


Abb. 21.18 Viskosimeter nach W. R. Hess; Einzelheiten s. Text [21.1].

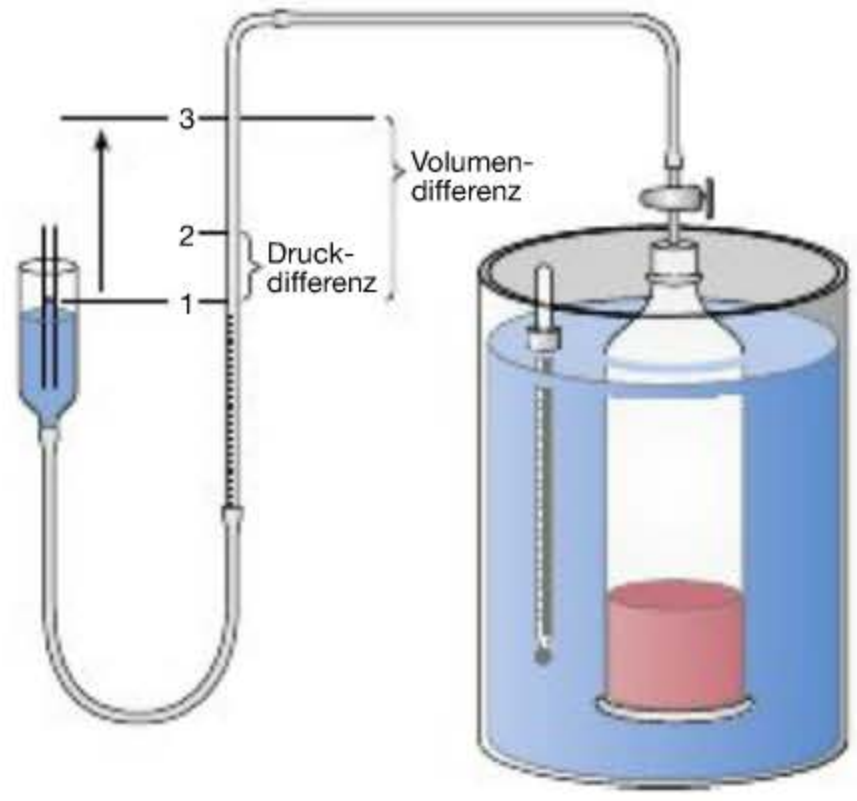


Abb. 21.19 Anordnung zur Luft- und Blutgasanalyse; Einzelheiten s. Text [21.1].

(Stellung 2). Ist durch Eichung der Apparatur bekannt, welches verschwundene Volumen Sauerstoff dieser Druckverminderung entspricht, ist damit die Gasanalyse durchgeführt (manometrische Methode). Von O. Warburg wurde eine Apparatur entwickelt, die nach dem manometrischen Prinzip für alle Bestimmungen verwendet werden kann, bei denen Gase entwickelt oder verbraucht werden. Durch Multiplikation mit einem Eichfaktor wird die Druckdifferenz in Volumeneinheiten umgerechnet.

Volumetrische Methode

Will man das verschwundene Volumen O_2 direkt ermitteln, so verwendet man die volumetrische Methode: Ursprünglich herrschte in dem Gasraum atmosphärischer Druck (Stellung 1). Dadurch, dass infolge der O_2-Absorption 21 ml O_2 verschwunden sind, ist die Druckverminderung eingetreten (Stellung 2). Wird der Raum durch Heben des Niveaurohrs des Manometers (↑) um das verschwundene Sauerstoffvolumen kleiner, bis wieder Gleichstand der Flüssigkeitsmenisken eingetreten ist, also wieder atmosphärischer Druck im Gasraum herrscht (Stellung 3), so ergibt Stellung 1–3 direkt das Volumen des absorbierten Sauerstoffs.

Gravimetrische Methode

Mano- und volumetrische Methode gehen von den Veränderungen im Gasraum aus. Stattdessen kann man auch von den Veränderungen des Absorbens ausgehen. Wird z. B. für CO_2-Absorption konzentriertes Barytwasser $Ba(OH)_2$ verwendet, bildet sich wasserunlösliches weißes Bariumcarbonat, das nach Filtrieren und Trocknen gewogen werden kann und einen quantitativen Rückschluss auf die Menge des absorbierten CO_2 gestattet (gravimetrische Methode).

Titrimetrische Methode

Da gleichzeitig durch das Ausfallen von $BaCO_3$ das Barytwasser weniger alkalisch wird, kann man auch die Abnahme der Alkalität des Barytwassers als Maß des absorbierten CO_2 verwenden. Zu diesem Zweck titriert man das Barytwasser vor dem Einleiten des CO_2 und nachher. Das ausgefallene $BaCO_3$ muss vorher selbstverständlich abfiltriert werden. Die Titrationsdifferenz ist dann direkt ein Maß für das absorbierte CO_2. Da es grundsätzlich gleichgültig ist, mit welcher Normalsäure eine Titration ausgeführt wird, kann man für die Rechnung auch annehmen, dass man mit einer (hypothetischen) Normalkohlensäure titriert hätte. Deren Gehalt an CO_2 ergibt sich wie bei jeder Normalsäure aus dem Molekulargewicht : Wertigkeit = Äquivalentgewicht (titrimetrische Methode).

21.5.7 Blutgasanalyse

Prinzip

Das Prinzip der Blutgasanalyse kann an der gleichen Apparatur deutlich gemacht werden, mit der die Luftgasanalyse durchgeführt wurde (➔ Abb. 21.19). Die Flasche wird z. B. mit 3 ml defibriniertem Blut gefüllt. An der Wasserstrahlpumpe wird diese Blutmenge durch ein Vakuum zunächst gasfrei gemacht. Die eingetretene Entgasung ist durch ein Spektroskop am Verschwinden der beiden Oxyhämoglobinstreifen feststellbar (s. Spektroskopie; ➔ Kap. 21.5.4). Nach Temperaturausgleich im Wasserbad lässt man Luft einströmen, die sich dann in der Flasche unter atmosphärischen Druck befindet (Stellung 1 des Wassermanometers). Durch Schütteln wird aus dem Gasraum so viel Sauerstoff absorbiert, wie das gasfreie Blut maximal aufnehmen kann. Es wird also mit dieser Methode die **O_2-Kapazität** des Blutes bestimmt. Dadurch entsteht eine am Manometer ablesbare Druckverminderung (Stellung 2). Darauf wird der Gasraum um das verschwundene Volumen Sauerstoff kleiner gemacht, indem das Niveaurohr bis zum Gleichstand gehoben wird, also wiederum atmosphärischer Druck hergestellt ist (Stellung 3). Stellung 1–3 ergibt damit das absorbierte Volumen Sauerstoff, das nach bekannter Formel auf Trockenheit 760 mmHg (101 kPa) und 0 °C reduziert werden kann.

Wenn man von der Gay-Lussac-Gleichung $pV = P_0V_0\ (1+\alpha t)$ ausgeht, ergibt sich

$$V_o = \frac{V}{(1+\alpha t)} \times \frac{(p-e)}{760}$$

wobei V_0 das Gasvolumen, bezogen auf 0 °C und P_0, den Druck einer atm, e die Wasserdampfspannung und $\alpha = 1/273$ sind.

Barcroft-Haldane-Methode

Die Barcroft-Haldane-Methode geht vom sauerstoffhaltigen Blut aus. Durch Zusatz von Kaliumferricyanid ($K_3[Fe(CN)_6]$, rotes Blutaugensalz) wird Oxyhämoglobin ($Hb \times O_2$) in Methämoglobin (oder Hämiglobin, HbOH) umgewandelt:

$$O_2Hb + K_3Fe(CN)_6 + H_2O = HbOH + K_3HFe(CN)_6 + O_2$$

Wie aus der Gleichung hervorgeht, wird der Atmungssauerstoff frei. Infolgedessen tritt eine Drucksteigerung auf, die am Manometer erkennbar ist. Durch Senken des Niveaurohrs wird in entsprechender Weise wie oben der Raum um das freigesetzte O_2-Volumen größer gemacht, bis wieder atmosphärischer Druck vorliegt, erkennbar am Gleichstand der Menisken des Wassermanometers (Stellung 3). Stellung 1–3 ergibt dann das Volumen des aus dem Blut freigesetzten Sauerstoffs. Mit dieser Methode wird also der tatsächliche **O_2-Gehalt** des arteriellen oder venösen Blutes bestimmt.

Van-Slyke-Apparat

Zur genauen quantitativen Bestimmung von O_2 und CO_2 dient der Apparat von van Slyke, bei dem die Blutmenge dadurch entgast wird, dass darüber ein Vakuum hergestellt wird. Zusätzlich wird Kaliumferricyanid zugesetzt, um eine Wiedervereinigung der entwichenen Blutgase bei Erhöhung des Drucks zu verhindern. Ebenso wird zur Verhinderung einer Wiederbindung von CO_2 Wein- oder Milchsäure zugesetzt. In dem gesamten Gasvolumen werden dann nacheinander das CO_2

durch NaOH und der O_2 durch $Na_2S_2O_4$ gebunden und so der Gehalt an CO_2 und O_2 getrennt ermittelt.

21.5.8 Bestimmung des O_2-Drucks, des pH-Wertes und des CO_2-Drucks im Blut und Gewebe

Zur Messung des O_2-Drucks, des pH-Wertes und des CO_2-Drucks werden überwiegend elektrochemische Methoden angewendet. Je nach Art der Messanordnung werden die genannten Größen in Blutproben, im strömenden Blut oder im Gewebe gemessen.

Sauerstoffdruck

Um den O_2-Druck zu bestimmen, wird eine polarographische Methode angewendet (➤ Abb. 21.20). Zwischen einer Platin- oder einer Goldelektrode und einer Referenzelektrode, die in diesem Fall aus AgAgCl besteht, wird eine einstellbare Spannung (U) angelegt und der auftretende Stromfluss (I) gemessen (➤ Abb. 21.20a). Beide Elektroden sind in eine Flüssigkeit eingetaucht und so gepolt, dass die Platinelektrode zur Kathode und die Referenzelektrode zur Anode werden. Erhöht man die angelegte Spannung von 0 bis etwa 1000 mV, so ergibt sich eine charakteristische Strom-Spannungs-Beziehung, die man als Polarogramm bezeichnet (➤ Abb. 21.20b). Das Polarogramm der meisten O_2-Elektroden weist bei Polarisationsspannungen von 400–600 mV einen abszissenparallelen Teil auf. Der Mittelpunkt dieser sog. polarographischen Stufe erreicht umso höhere Ordinatenwerte, je größer der Sauerstoffgehalt in der Umgebung der Platinelektrode ist. So könnten die Kurven 1–3 in ➤ Abb. 21.20b z. B. bei Durchperlen der Flüssigkeit mit 10, 20 und 30% O_2 in N_2 gewonnen werden. Trägt man die Ströme bei einer konstanten Polarisationsspannung von 500 mV (gestrichelte Linien in ➤ Abb. 21.20b) gegen den O_2-Gehalt der Testlösung auf, erhält man in einem weiten Bereich eine lineare Beziehung (➤ Abb. 21.20c). Wandelt man die Abszisseneichung von O_2-Gehalt in O_2-Druck um, so bleibt diese Beziehung erhalten. Durch Registrierung des Stromflusses lässt sich also nach Eichung der Messanordnung der Sauerstoffdruck fortlaufend messen.

pH-Wert

Der pH-Wert wird in der Regel mithilfe von Glaselektroden bestimmt. Der Elektrodenbereich, der gegenüber H^+-Ionen empfindlich ist, wird dabei aus speziellen Glassorten gefertigt. Das Prinzip der pH-Messung besteht darin, dass in Abhängigkeit von der H^+-Ionen-Konzentration in der Flüssigkeit H^+-Ionen in den H^+-Ionen-empfindlichen Glasanteil eindringen (➤ Abb. 21.21). Dadurch verändert sich die elektrische Ladung der Glaselektrode. Diese Ladungsverschiebungen können als Spannungsänderungen (U) gegen eine Referenzelektrode gemessen werden. Dadurch ist eine fortlaufende Registrierung des pH-Wertes in Flüssigkeiten möglich.

CO_2-Druck

Die Bestimmung des CO_2-Drucks stellt eine pH-Messung in einem Flüssigkeitsraum dar, dessen pH-Wert nur durch CO_2-Moleküle verändert wird (➤ Abb. 21.22). Das Kernstück der Anordnung besteht aus einer pH-Glaselektrode, die von einer

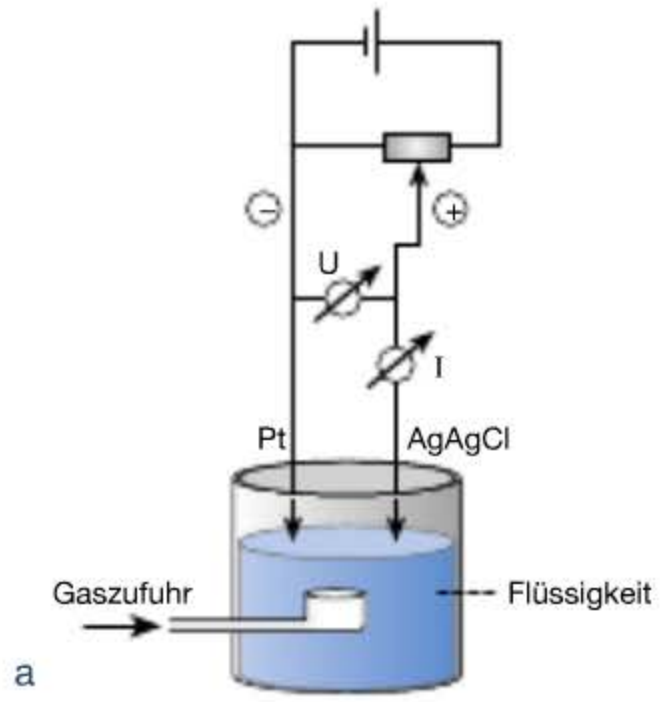


Abb. 21.20 Prinzip der Sauerstoffdruckmessung mit der Platinelektrode [21.1].
a Polarographische Messanordnung; Pt = Platinelektrode, AgAgCl = Referenzelektrode aus Silbersilberchlorid, U = Spannungsmessinstrument zur Einstellung der Polarisationsspannung, I = Strommessinstrument zur Registrierung des Polarisationsstroms. Über die Gaszufuhr kann die Flüssigkeit mit verschiedenen Sauerstoff-Stickstoff-Gemischen äquilibriert werden.
b Charakteristische Strom-Spannungs-Beziehungen des Messkreises im Bildteil a bei verschiedenen Sauerstoffkonzentrationen der Flüssigkeit (Kurven 1, 2 und 3).
c Beziehung zwischen dem O_2-Gehalt bzw. dem O_2-Druck der Flüssigkeit und dem Polarisationsstrom bei konstanter Polarisationsspannung.

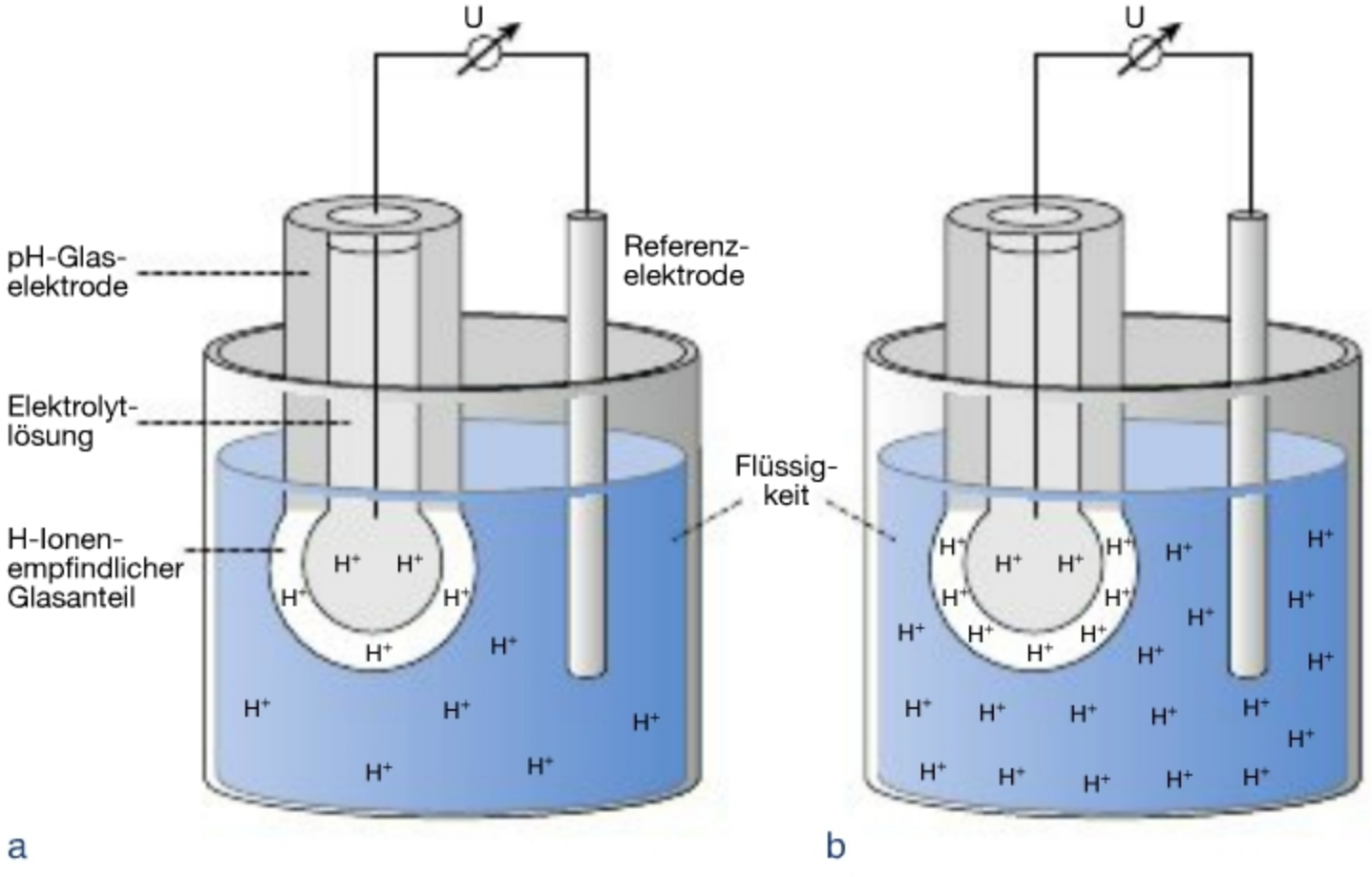


Abb. 21.21 pH-Messung mit der Glaselektrode. U = Messinstrument zur Spannungsregistrierung. Mit steigender H^+-Ionen-Konzentration in der Flüssigkeit nimmt die Anzahl der H^+-Ionen zu, die mit dem H^+-Ionen-empfindlichen Glasanteil reagieren (a, b) [21.1].

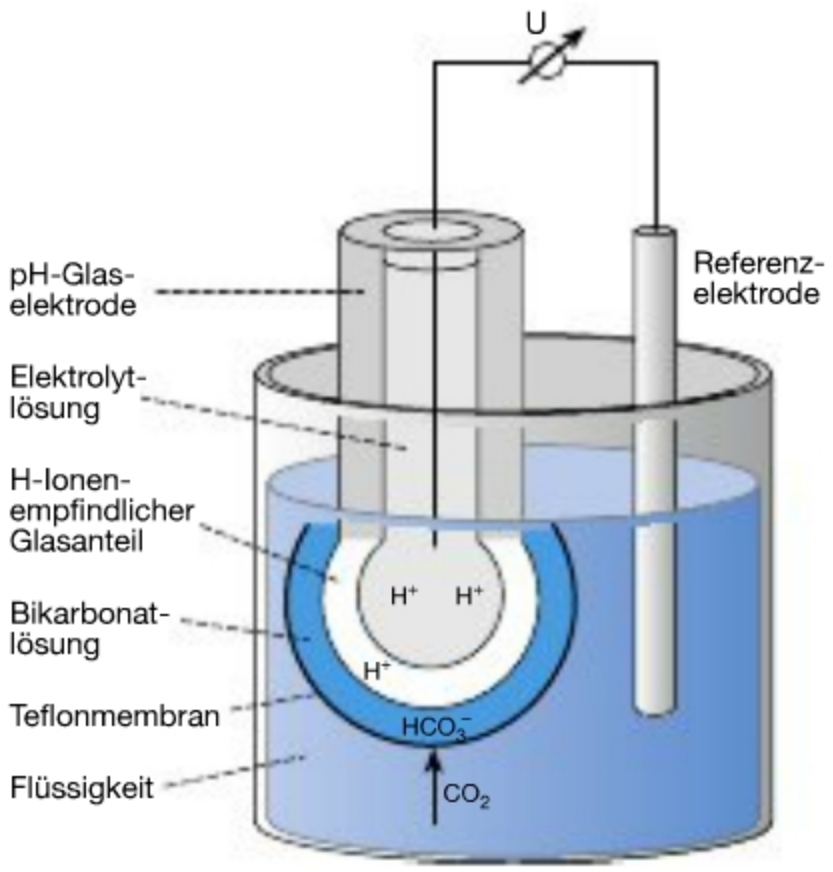


Abb. 21.22 Prinzip der CO_2-Druckmessung. U = Messinstrument zur Spannungsregistrierung; Einzelheiten s. Text [21.1].

Natriumbicarbonatlösung umgeben ist. Diese Pufferlösung ist von der Flüssigkeit, in der der CO_2-Druck gemessen werden soll, durch eine Kunststoffmembran (Teflon) getrennt. Diese Membran ist für CO_2-Moleküle durchlässig, aber nicht für Ionen, die ebenfalls den pH-Wert ändern können. Dadurch wird in der Bicarbonatlösung der pH-Wert nur durch CO_2 variiert. Nach Eichung der Anordnung mit Testflüssigkeiten ist es dementsprechend möglich, durch Bestimmung der Spannung U den CO_2-Druck kontinuierlich zu messen.

21.6 Bestimmung des Energieumsatzes (Grund- und Arbeitsumsatz)

Direkte Kalorimetrie

Prinzip

Tier oder Mensch werden in einem wärmeisolierten Raum untergebracht. Die vom Organismus abgegebene Wärme wird durch Eiswasser abgeführt, das durch ein Rohrsystem in den Wänden des Raums fließt. Die Durchflussmenge wird dabei so eingestellt, dass die Raumtemperatur konstant bleibt. Die gebildete Wärmemenge lässt sich dann aus der Temperatursteigerung und dem Durchflussvolumen des Wassers berechnen. Sie ist ein Maß für den Energieumsatz des Organismus und wird in Joule angegeben.

Kompensationskalorimeter

Bei den Kompensationskalorimetern werden 2 derartige Kammern verwendet, von denen die eine den zu untersuchenden Organismus enthält, während die andere leer bleibt. Beide Kammern sind durch eine Kapillare verbunden, die einen (gefärbten) Petroleumtropfen enthält. Temperatursteigerungen werden am Wandern des Petroleumtropfens (entsprechend der Ausdehnung der Luft) erkannt. Entsprechend wird Eiswasser zur Konstanthaltung der Raumtemperatur durch die Kühl-

schlingen geschickt. Wassermenge mal Temperaturdifferenz ergibt auch hier die produzierte Wärmemenge.

Indirekte Kalorimetrie

Beim Menschen wird der Energieumsatz in der Regel mit der Methode der indirekten Kalorimetrie bestimmt, die auf der Messung des Sauerstoffverbrauchs (O_2-Aufnahme pro Zeiteinheit) beruht. Neben der O_2-Aufnahme muss bei diesem Verfahren die CO_2-Abgabe bekannt sein, um über den respiratorischen Quotienten (RQ) das energetische Äquivalent des Sauerstoffs zu bestimmen. Wird auf eine direkte Messung der CO_2-Abgabe verzichtet, kann man auch ohne großen Fehler einen durchschnittlichen RQ von 0,82 und damit ein energetisches Äquivalent des Sauerstoffs von 20,2 kJ/l (4,83 kcal/l) zugrunde legen. Der O_2-Verbrauch kann mit Anordnungen im geschlossenen und offenen System gemessen werden.

Geschlossenes System

Bei der Messung im geschlossenen System atmet die Versuchsperson reinen Sauerstoff aus einem Spirometer ein. Die Ausatmungsluft wird über ein CO_2-Absorptionsgefäß in das Spirometer zurückgeleitet (➤ Abb. 21.23). Bei dieser Anordnung vermindert sich das Spirometervolumen um die aufgenommene O_2-Menge, die mit einer Registrieranordnung direkt erfasst werden kann. Zur Berechnung des Energieumsatzes aus dem O_2-Verbrauch muss das spirometrisch bestimmte O_2-Volumen zunächst auf Standardbedingungen zurückgeführt werden. Dabei finden Temperatur, der aktuelle Barometerstand und der Wasserdampfdruck Berücksichtigung (STPD-Bedingungen: „standard temperature pressure dry"). Das im Absorptionsmedium gebundene CO_2 kann nach Abschluss der Messperiode z. B. durch Zusatz von H_2SO_4 wieder freigesetzt und zur Bestimmung des RQ (ebenso wie die aufgenommene O_2-Menge) in Volumeneinheiten angegeben werden. Der Energieumsatz ergibt sich dann aus dem Produkt aus aufgenommener O_2-Menge und energetischem Äquivalent des O_2.

Offenes System

Bei der Messung im offenen System atmet die Versuchsperson über ein Mundstück atmosphärische Luft ein. Die Ausatmungsluft wird über ein Ventil auf getrenntem Wege in ein Sammelgefäß geleitet. Dabei wird zugleich das Zeitvolumen der Ausatmungsluft mit einer Gasuhr gemessen. Der O_2- und CO_2-Gehalt der eingeatmeten atmosphärischen Luft ist bekannt. In der ausgeatmeten Luft lassen sich die entsprechenden O_2- und CO_2-Konzentrationen durch eine Luftgasanalyse bestimmen. Aus den Differenzen des O_2- bzw. CO_2-Gehalts in der Ein- und Ausatmungsluft können O_2-Aufnahme und CO_2-Abgabe direkt berechnet werden.

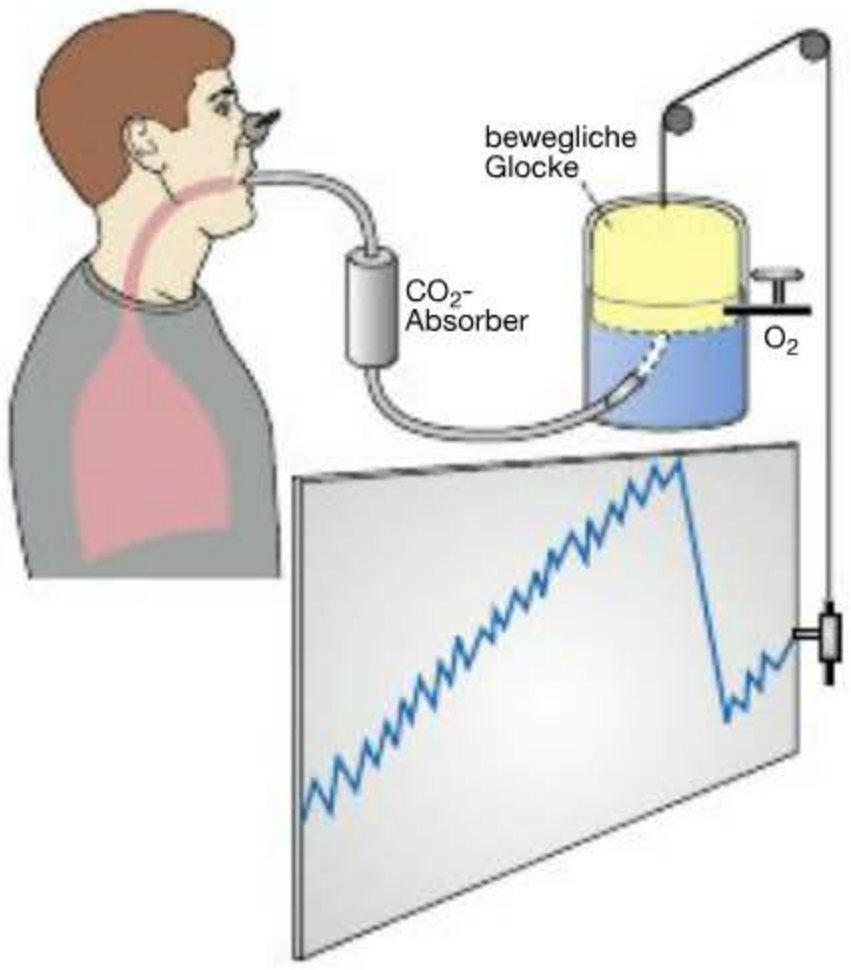


Abb. 21.23 Sauerstoffverbrauchsmessung mit einem Spirometer. Der Proband atmet reinen Sauerstoff aus der Glocke. Kohlendioxid aus der Ausatemluft wird vollständig im CO_2-Absorber entfernt. Mit dem Sauerstoffverbrauch sinkt die Menge des Gasvolumens im Zylinder. Als Folge zeigt die Kurve der Atemzugvolumina eine Steilheit, die dem Sauerstoffverbrauch pro Zeiteinheit proportional ist. Sauerstoff kann kontrolliert über einen Zufluss hinzugegeben werden [21.1].

21.7 Bildgebende Verfahren

MEG

Das Magnetenzephalogramm (MEG) entsteht durch die Aktivierung von Synapsen und damit verbundene transmembranale Ströme, die ihrerseits Ströme im Extrazellulärraum (s. Feldpotenzialentstehung) und entlang der Membran im Intrazellulärraum verursachen (➤ Kap. 5.1, ➤ Abb. 5.1). Der elektrotonische Strom innerhalb der Zelle bedingt wie Strom in einem Kabel die Entstehung eines Magnetfeldes. Dieses kann mit Spulen, deren Empfindlichkeit durch Kühlung mit Stickstoff erheblich heraufgesetzt wird, in speziell abgeschirmten Räumen registriert werden. Veränderungen des MEG beruhen also auf neuronaler Aktivität und erlauben so, diese nichtinvasiv zu messen.

PET

Die Positronenemissionstomographie (PET) ist ein bildgebendes Verfahren unter Einsatz von Radioisotopen (➤ Kap. 5.1).

Isotope

Isotope sind Atomarten eines chemischen Elements, bei dem zwar die Ordnungszahl gleichbleibend ist, die Anzahl der Neutronen aber – und damit seine Masse – variieren kann. Sie werden durch Kennzeichnung ihrer Massezahl am chemischen Symbol beschrieben, so z. B. sind ^{12}C, ^{13}C und ^{14}C die Isotope des Kohlenstoffs. Bis auf wenige sog. Reinelemente kommen

alle chemischen Elemente als natürliches Gemisch von Isotopen vor.

Radioisotope

Neben stabilen, natürlich vorkommenden Isotopen gibt es auch instabile, natürliche oder künstlich erzeugte Isotope, sog. Radioisotope. Diese zerfallen unter Abgabe radioaktiver Strahlung in unterschiedlicher Zeit, die von Sekunden bis Jahrhunderten variieren kann. Für medizinische Einsätze sind insbesondere kurzlebige künstliche Radioisotope von Bedeutung, da sie durch funktionsbedingte Anreicherung in bestimmten Organen zu Bildgebungszwecken erfasst werden können. Darauf beruhen z. B. die

- Szintigraphie (z. B. zur Darstellung der Jodanreicherung in der Schilddrüse mit ^{123}J oder ^{131}J),
- Positronenemissionstomographie (PET, z. B. zur Darstellung der Hirndurchblutung mit ^{15}O) oder
- Single-Photon-Emissionscomputertomographie (SPECT, ähnlich wie PET, aber unter Einsatz konventioneller und längerlebiger Gammastrahler).

Medizinische Radionuklide werden als längerlebige Nuklide z. B. in Kernreaktoren und als kurzlebige Nuklide in ringförmigen Beschleunigern (Zyklotronen) gewonnen.

MRT

Die Magnetresonanztomographie (MRT, Kernspintomographie) ist ein bildgebendes Verfahren, bei dem Protonen durch ein starkes Magnetfeld an diesem Feld ausgerichtet werden (s. a. ➔ Kap. 5.1). Protonen haben die Eigenschaft, sich ähnlich einem Kreisel um die eigene Achse zu drehen (➔ Abb. 21.24). Da sie selbst leicht magnetisch wirken, entsteht aus dieser Drehung (Kernspin) ein Magnetfeld. Dies lässt sich normalerweise jedoch nicht erfassen, weil die Drehachsen der Protonen ungeordnet sind (➔ Abb. 21.24a) und sich damit die verschiedenen Magnetfelder in ihrer Gesamtwirkung aufheben. Unter dem Einfluss eines starken Magnetfeldes allerdings lassen sich die Spinachsen in Längsrichtung des Magnetfeldes ausrichten. Dabei halten sie sich allerdings nicht ganz stabil in dieser Achse, sondern „wackeln" leicht beim Drehen. Die Frequenz, mit der dies geschieht (Präzessionswinkelgeschwindigkeit) ist die Resonanzfrequenz der Protonen (Larmor-Frequenz). Sie ist abhängig von der Magnetfeldstärke. Setzt man die Protonen nun einer Radiofrequenzstrahlung im Bereich der Larmor-Frequenz, also ihrer Resonanzfrequenz, aus, so verstärkt sich das „Wackeln", und schließlich springen weniger energiereiche Kerne in einen energiereicheren Zustand um, indem sie nunmehr nicht nur um die Längs-, sondern zum Teil um die Querrichtung präzedieren (Klappung um 90°) oder sich gar um 180° klappen. Damit bildet sich neben dem Magnetfeld in Längsrichtung noch eines in Querrichtung aus. Nach Abschalten der Radiofrequenzeinstrahlung relaxieren die „erregten" Kerne in exponentieller Weise wieder, d. h., sie fallen auf ein niedriges Energieniveau und orientieren sich wieder in Längsrichtung des künstlichen Magnetfeldes. Die Veränderung des spininduzierten Magnetfeldes in Längsrichtung (T1, Wiederanstieg) und in Querrichtung (T2, Abnahme) kann nunmehr über Spulen gemessen werden. Charakteristischerweise ist die Relaxierungszeit von T1 stets größer oder gleich T2. Dadurch, dass unterschiedliche Gewebetypen auch unterschiedlich viel Wasser (Protonen) enthält, können sie voneinander abgegrenzt werden, wobei auch Längs- (T1) und Quermagnetisierungszeiten (T2) ebenfalls von der Gewebeart abhängen und man so jeweils eher T1- oder T2-Gewichtungen betrachtet.

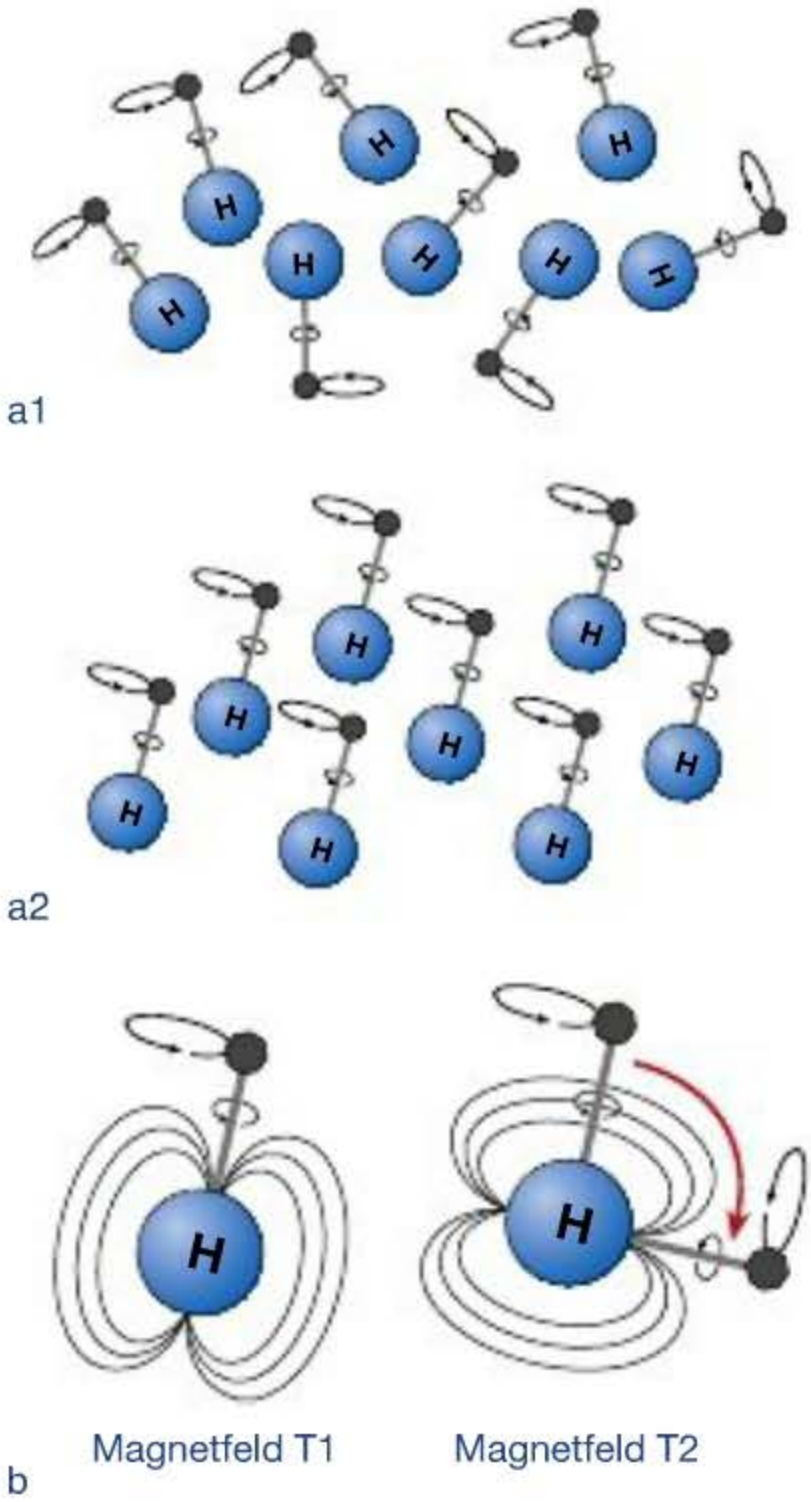


Abb. 21.24 Prinzip der MRT.
a Protonen liegen normalerweise ungeordnet (a1) im Gewebe vor, richten sich aber nach Einwirkung eines starken Magnetfeldes (a2) an diesem aus. **b** Klappung der Rotationsachse der Protonen nach Einschalten eines Impulses mit Radiofrequenz. Durch Zurückklappen der Protonen nach Abschalten des Radiosignals kommt es zum Wiederanwachsen des ursprünglichen Magnetfeldes (T1) und zur Abschwächung des neu entstandenen, meist rechtwinklig zu T1 liegenden Magnetfeldes T2.

21.8 Nichtoptische Abtastverfahren

Rasterkraftmikroskopie

Die Rasterkraftmikroskopie („atomic force microscopy", AFM) ist ein nichtoptisches, hochauflösendes Messverfahren zur Erfassung von Oberflächenstrukturen im Nanometer- bzw. Molekülbereich. Hierzu wird ein Federhebelarm verwendet, dessen scharfe Spitze, üblicherweise aus Silikon, die Größe eines oder weniger Silikonmoleküle aufweist. Diese Spitze wird nahe an die zu untersuchende Probe gebracht, bis Van-der-Waals-Kräfte aus der Interaktion zwischen Tastspitze und Probe den flexiblen Hebelarm durchbiegen. Da sich bei einer Feder der Grad der Biegung und die dazu notwendige Kraft proportional verhalten, kann aus der Auslenkung des Hebelarms auf die Größe der Van-der-Waals-Kräfte und damit auf die Distanz zwischen Tastspitze und Probe geschlossen werden. Die Auslenkung des Hebelarms wird mit einem Laser oder über piezoelektrische Techniken gemessen. Wird der Abstand zwischen Tastspitze und Probe durch einen Rückkoppelungsregelkreis konstant gehalten, so entspricht der Verfahrweg, den die Spitze dazu in senkrechter Richtung bewegt werden muss, den Oberflächenkonturen der Probe. Eine zeilenweise Abtastung lässt so berührungsfrei ein dreidimensionales Bild des Untersuchungsobjektes in molekularer Auflösung entstehen.

21.9 Optische Verfahren

Fluoreszenzmikroskopie

Fluoreszenz ist ein optisches Phänomen, bei dem ein Molekül durch Aufnahme eines höherenergetischen Photons kurzer Wellenlänge in einen angeregten Zustand versetzt wird und diesen unter Abgabe eines niedriger energetischen Photons längerer Wellenlänge wieder verlässt. Die Energiedifferenz wird als Wärme abgegeben; hierbei fallen in biologischen Präparaten häufig auch freie Radikale an (Phototoxizität). Fluoreszenzfähige Moleküle bezeichnet man als Fluorophore.

Da die Wellenlängen des Anregungslichts (häufig im ultravioletten Bereich) immer niedriger sind als die des Fluoreszenzlichts (sog. Stokes-Shift), kann das vom Fluorophor emittierte Licht mithilfe optischer Filter vom Anregungslicht getrennt werden. Hierzu werden dichroitische Spiegel eingesetzt, die kurzwelliges Licht reflektieren und langwelliges Licht passieren lassen (Strahlengang s. konfokale Mikroskopie, ➤ Abb. 21.25). Fluorophore können an Antikörper gebunden sein und so die optische Identifizierung bestimmter Moleküle ermöglichen. Sie können aber ihrerseits auch bestimmte Moleküle oder Ionen (z. B. Ca^{2+}) binden und in Abhängigkeit der Konzentration des gesuchten Moleküls/Ions ihre Fluoreszenzeigenschaften (z. B. Anregungswellenlänge) ändern. So können u. a. intrazelluläre Ionenkonzentrationen gemessen werden.

Konfokale Mikroskopie

Die konfokale Mikroskopie ist ein Fluoreszenzmikroskopierverfahren, bei dem zur Verbesserung der Tiefenschärfe und

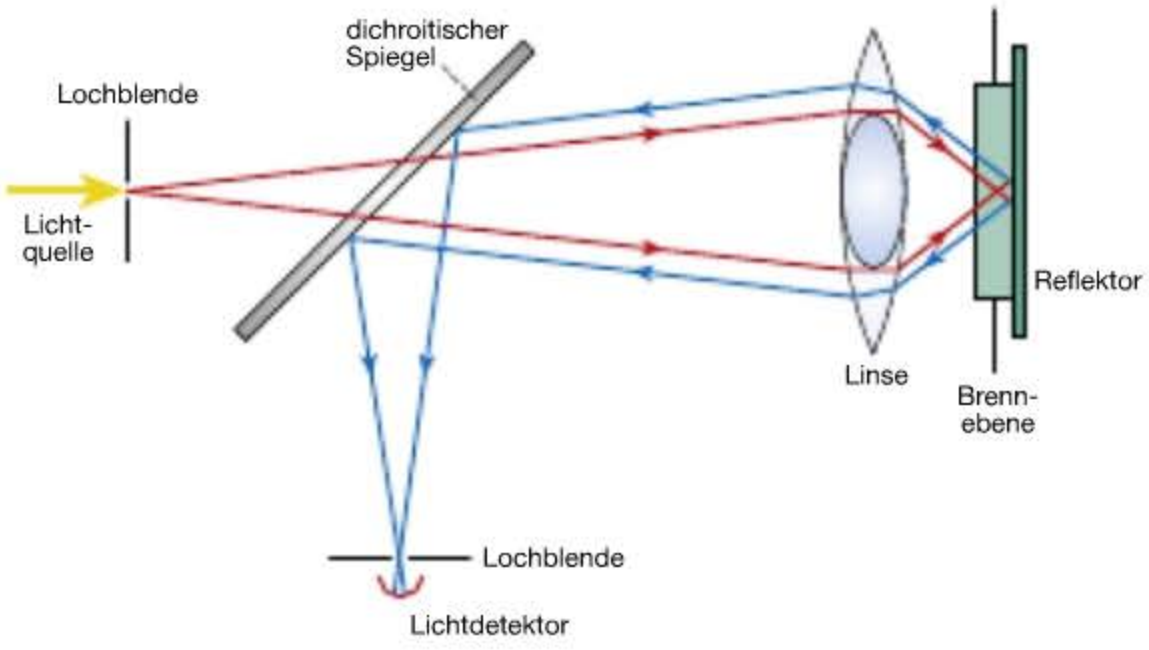


Abb. 21.25 Prinzip der konfokalen Mikroskopie. Kurzwelliges, energiereiches Licht aus einer starken Lichtquelle (hier einem Laser) durchtritt einen semitransparenten (dichroitischen) Spiegel, der für kurzwelliges Licht durchlässig ist und langwelliges Licht reflektiert. Es fällt über die Linse auf das Untersuchungsobjekt/Präparat und wird in der Brennebene gebündelt. Im Präparat regt es Fluorophore an, die ihrerseits längerwelliges Licht abgeben. Durch die Bündelung geschieht dies vor allem in der Brennebene; Streulicht aktiviert die Fluorophore nur in geringem Maße. Das von den Fluorophoren abgegebene längerwellige, vom Spiegel nunmehr reflektierte Licht wird durch die Linse wiederum gebündelt, wobei der Brennpunkt genau in einer Lochblende zu finden ist, die im abgeknickten Strahlengang des reflektierten Lichts positioniert ist. Hinter der Lochblende befindet sich der Detektor (z. B. eine Kamera). Durch diese Anordnung wird gestreutes Licht, dessen Brennpunkt vor oder hinter der Lochblende liegt, nicht auf den Detektor fallen. Insgesamt wird so sichergestellt, dass das von den Fluorophoren emittierte Licht im Wesentlichen aus der Brennebene im Präparat kommt. Hierdurch wird die Tiefenschärfe des Bildes erheblich gegenüber konventioneller Mikroskopie erhöht [21.1].

zur Ausblendung von Streulicht als Anregungslichtquelle zum einen ein Laser und zum anderen eine Lochblende eingesetzt werden.

Prinzip

Wie bei der konventionellen Fluoreszenzmikroskopie wird die Probe mit Anregungslicht im Auflichtverfahren beleuchtet (➔ Abb. 21.25). In diesem Fall ist der dichroitische Spiegel für das kurzwellige Anregungslicht durchlässig. Im Präparat werden Fluorophore durch das Licht angeregt und emittieren Fluoreszenz niedrigerer Energie/längerer Wellenlänge. Dieses (und nicht das Anregungslicht) wird vom dichroitischen Spiegel auf einen Detektor (Kamera) reflektiert. Im Unterschied zur konventionellen Fluoreszenzmikroskopie passiert das Licht vorher eine Lochblende – und zwar lediglich jene Anteile, die von Fluorophoren aus der Brennebene stammen. Licht aus anderen optischen Ebenen wird nicht in der Lochblende auf einem Punkt abgebildet und kann folglich hinter der Blende kein scharfes Bild entstehen lassen.

Zwei-Photonen-konfokale Mikroskopie

Um das Problem der Phototoxizität zu minimieren und höhere Tiefenschärfe zu erreichen, wurde die Zwei-Photonen-konfokale Mikroskopie entwickelt. Zur Anregung dient hier längerwelliges Licht, das weniger streut und weniger phototoxisch wirkt. Da in diesem Verfahren ein Photon des nunmehr ener-

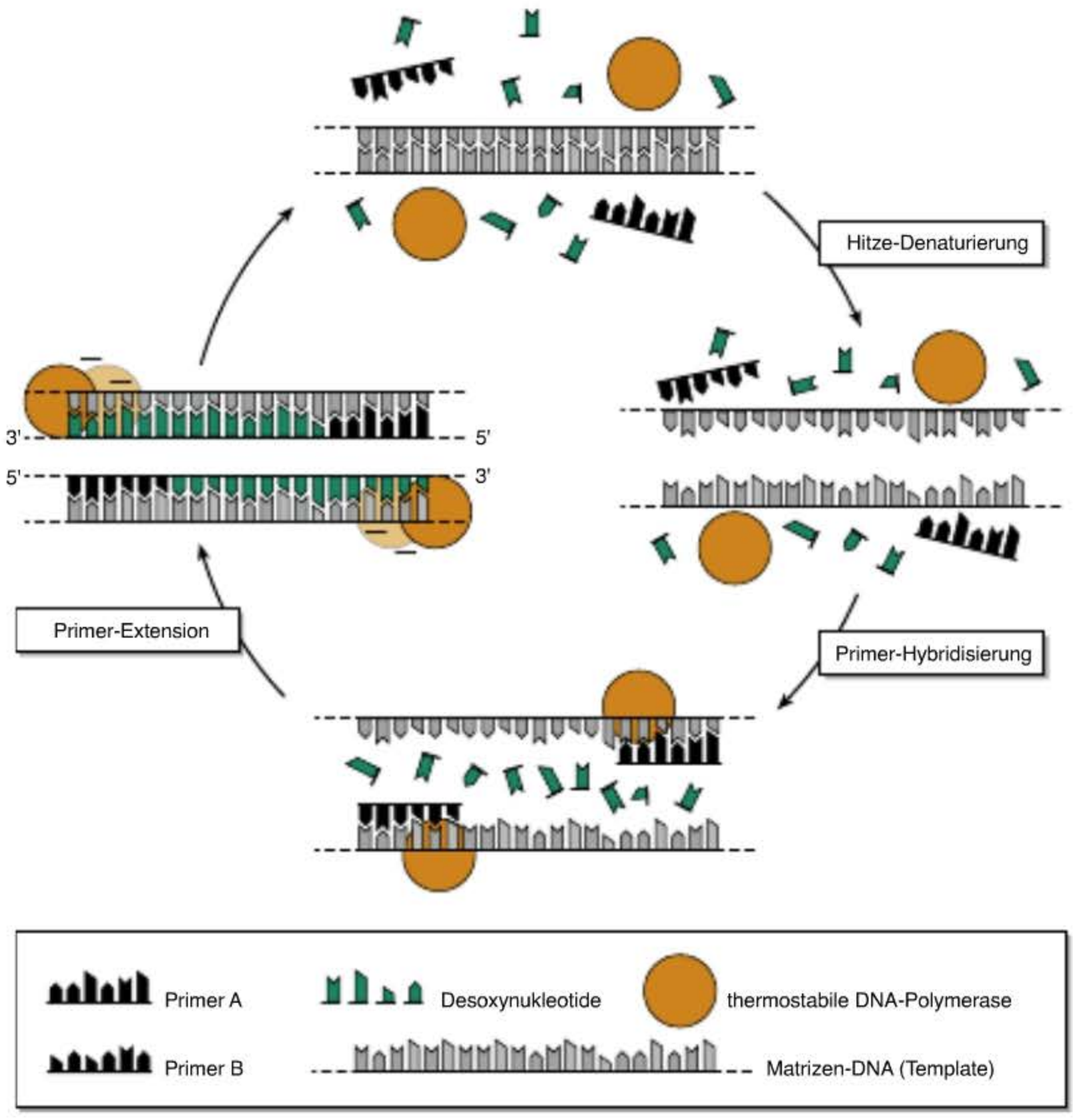


Abb. 21.26 Verfahrensschritte bei Durchführung einer PCR. Im ersten Schritt wird die cDNA durch Hitze denaturiert. Im zweiten Schritt wird das Reaktionsgemisch abgekühlt, und die zwei Primer können an die DNA binden (Annealing, Primer-Hybridisierung). Beim dritten Schritt werden, ausgehend von den Primern, die komplementären Stränge durch die Polymerase gebildet. Die Temperatur ist bei diesem Schritt auf die optimale Aktivität der Polymerase eingestellt. Durch Wiederholung der Schritte entstehen gezielt multiple Kopien des gesuchten DNA-Abschnitts [21.2].

gieärmeren Lichtes nicht mehr zur Anregung der Fluorophore ausreicht, sondern mindestens 2 Photonen absorbiert werden müssen, ist dies mit hoher Wahrscheinlichkeit nur in der Brennebene gegeben. Dies erhöht die Tiefenschärfe.

21.10 Molekularbiologische Verfahren

Polymerasekettenreaktion

Die Polymerasekettenreaktion („polymerase chain reaction"; PCR) dient der selektiven Vervielfältigung eines gesuchten DNA-Abschnitts innerhalb einer gemischten DNA-Probe (cDNA). Hierzu werden flankierend zum gesuchten DNA-Fragment sog. Primer, d. h. kurze, komplementäre DNA-Stücke, konstruiert, die als Ausgangsbausteine für eine Kopiertätigkeit der DNA-Polymerase dienen.

Die cDNA wird zunächst denaturiert, d. h., ihre Stränge werden durch Hitzeeinwirkung getrennt (➤ Abb. 21.26). Dann können die Primer bei niedriger Temperatur binden und die Polymerase ihre Arbeit aufnehmen. Durch mehrfache Wiederholung dieser Prozedur verdoppelt sich mit jedem Zyklus die Anzahl der Kopiervorlagen der gesuchten DNA, während eine Vervielfältigung längerer DNA-Stränge lediglich von der Ausgangs-cDNA geschehen kann. Dadurch wird der gesuchte DNA-Abschnitt in geometrischer, die übrige DNA lediglich in arithmetischer Reihe vervielfältigt.

Southern-Blot

Der Southern-Blot ist eine Methode nach Edwin Southern zur Identifizierung bestimmter DNA-Fragmente innerhalb einer elektrophoretisch aufgetrennten DNA-Probe. Nach Denaturierung der DNA (Aufspaltung der Doppelstränge) durch alkalische Lösung wird auf das Gel eine weitere Membran gleichmäßig aufgelegt (Nylon oder Nitrozellulose), an die sich die nunmehr als Einzelstränge vorliegende DNA anlagert. Eine Bindung wird durch Erhitzen oder ultraviolette Bestrahlung erreicht. Der Zielabschnitt der DNA kann nunmehr mit einer Hybridisierungsprobe (komplementäre DNA, markiert mit radioaktiven Nukleinsäuren oder mit einem Fluorophor (s. Fluoreszenzmikroskopie, ➤ Kap. 21.9) identifiziert werden, da die Hybridisierungsprobe nur an diesen Abschnitt bindet.

Western-Blot (Immunoblot)

Die Methode wurde von W. Neal Burnette eingeführt und in Anlehnung an den Southern-Blot scherzhaft Western-Blot genannt, weil auch in diesem Fall Zielmoleküle auf Nitrozellulosemembranen übertragen werden. Der Western-Blot dient der Identifizierung eines bestimmten Proteins (statt DNA wie beim Southern-Blot) innerhalb einer durch Gel-Elektrophorese aufgetrennten Proteinprobe. Das gesuchte Protein wird mithilfe spezifischer (fluoreszenzmarkierter) Antikörper identifiziert.

Northern-Blot

Bei dieser Methode wird ein bestimmtes RNA-Fragment zur Analyse der Genexpression identifiziert. Die Anwendung folgt im Prinzip der Methode des Southern-Blots; die Denaturierung der RNA wird mit Formaldehyd erreicht. Sogenannte DNA-Mikroarrays machen sich eine spiegelbildliche Technik zunutze: Als Sonde dient eine Matrix mit spezifischen DNA-Fragmenten, die mit RNA aus einer Probe hybridisiert wird und so eine gleichzeitige Untersuchung der Genexpression mehrerer Dutzend bis Hundert Gene in einem Gewebe erlaubt.

QUELLEN
[21.1] Modifiziert nach: Schütz E, Caspers H, Speckmann E-J. Physiologie. München: Urban & Schwarzenberg; 1982.
[21.2] Modifiziert nach: Böcker W, Denk H, Heitz PU. Pathologie. 3. Aufl. München: Urban & Fischer; 2004

Anhang

Glossar ..... A 3

Herleitung griechischer Begriffe ..... A 33

Literatur und Quellen ..... A 35

Sachregister ..... A 45

This page intentionally left blank

Glossar

R. Köhling

Adaptation
Die physische oder psychische vorübergehende oder dauernde Anpassung eines Organismus, Organs, Gewebes oder einer Zelle an veränderte Bedingungen. Bsp.: a) Abnahme der Empfindung bei fortdauernder Reizeinwirkung von gleichbleibender Intensität. Anzutreffen auf der Ebene des Sinnesrezeptors (periphere Adaptation) oder auf nachgeschalteten Ebenen des Sinneskanals (zentrale Adaptation, auch **Habituation**). Konsequenz ist die Reduktion der Reizantwort/Erhöhung der Reizschwelle. b) Anpassung der Sauerstofftransportkapazität des Blutes an den Aufenthalt in großen Höhen durch Vermehrung der Erythrozyten.

Adenylatcyclase
auch: Adenylatzyklase, AC. Enzym, das den Umbau von Adenosintriphosphat (ATP) in zyklisches Adenosinmonophosphat (**Cyclo-AMP;** cAMP) katalysiert. Wird u. a. nach Bindung von Catecholaminen (über **G-Proteine**) sowie verschiedenen Hormonen an ihren spezifischen Rezeptor aktiviert, darunter Glucagon, Parathyrin, Vasopressin, adrenocorticotropes Hormon (ACTH), thyreoideastimulierendes Hormon (TSH) und luteinisierendes Hormon (LH). cAMP dient hierbei als den Transmittern oder Hormonen nachgeschalteter, also zweiter Bote **(Second Messenger).** Seine Wirkung wird durch Abbau in Adenosinmonophosphat (AMP) über Phosphodiesterase beendet. Ein wichtiger Phosphodiesterasehemmer ist u. a. Koffein.

AEP
akustisch evozierte Potenziale, s. **evozierte Potenziale.**

afferent
Einem Zentralorgan zutragend. a) Aus der Peripherie in das ZNS laufend. b) Gefäß, das einem Glomerulus Blut zuführt.

Afterload
Nachlast. Druckbelastung des Herzens, die entsteht, weil das Herz bei der Ejektion des systolischen Auswurfvolumens den arteriellen Widerstand überwinden muss; s. a. Preload.

Agglomeration (Erythrozyten)
Zusammenballung von Erythrozyten. Bsp.: Geldrollenagglomeration: Aneinanderlagerung von Erythrozyten in Form geldrollenartiger Gebilde durch hochmolekulare Plasmaproteine. Durch Verdünnung mit Kochsalzlösung auflösbar. Kommt bei verschiedenen Erkrankungen (z. B. Plasmozytom) vor.

Agglutination
„Verklumpung" antigentragender Partikel durch entsprechende Antikörper. Bsp.: Agglutination von Erythrozyten der Blutgruppe A durch Antikörper im Plasma der Blutgruppe B.

Aggregation (Thrombozyten)
Zusammenballung von Thrombozyten im Verlauf der primären Blutstillung. Beim Kontakt mit freien Kollagenfibrillen oder Immunkomplexen kommt es zunächst zur Anhaftung von Thrombozyten an (verletzten) Oberflächen (Adhäsion) und im weiteren Verlauf durch gefäßaktive Substanzen (z. B. **Eicosanoide**) zur irreversiblen Verklumpung.

Agnosie
Störung des Erkennens trotz intakter Wahrnehmung. Bsp.: akustische Agnosie: Unfähigkeit, Gehörtes mit gespeicherten akustischen Informationen zu vergleichen und zu identifizieren.

Agonist
Gleichsinnig wirkender Muskel bzw. körpereigene oder -fremde Substanz, die am Rezeptor eine dem natürlichen **Liganden** ähnliche oder gleiche Wirkung entfaltet.

Akkommodation
Funktionelle Anpassung eines Organs oder Organismus an die jeweilige Aufgabe. Bsp.: Akkommodation des Auges: Änderung der Linsenwölbung zur Anpassung des dioptrischen Apparats an das scharfe Sehen von Objekten in wechselnden Entfernungen. Zur Nahakkommodation muss die Brechkraft der Linse erhöht, d. h. die Wölbung verstärkt werden (Kontraktion des M. ciliaris).

Aktionspotenzial
Rasche vorübergehende **Depolarisation** (zum Teil Umpolarisation) von Nerven- und Muskelzellen. Signal zur Informationsverarbeitung oder Funktionsänderung erregbarer Zellen. Wird getragen durch Einwärtsströme über spannungsabhängige Kationenkanäle. Hierbei handelt es sich in der Regel um Natrium-, in Schrittmacherzellen des Herzens um Calciumkanäle.

aktiver Transport
Transmembranale Passage von Stoffen unter Energieverbrauch durch Vermittlung eines Transportproteins. Beim primär aktiven Transport ist der Energieverbrauch unmittelbar an den transmembranalen Transport des betroffenen Stoffes gekoppelt. Beim sekundär aktiven Transport schafft der Transport

eines anderen Stoffes unter Energieverbrauch einen elektrochemischen Gradienten. Dieser **Gradient** wird für den Transport des betroffenen Stoffes ausgenutzt.

Akute-Phase-Proteine
Gruppe von Plasmaproteinen unterschiedlicher Funktion, deren Produktion im Rahmen einer akuten Entzündung ansteigt (auch diagnostisch nutzbar). Dazu zählen u. a.: (1) α_2-Coeruloplasmin und Komplement C3 (2) α_1-Glykoprotein, α_1-Antitrypsin, α_1-Anti-Chymotrypsin, α_2-Makroglobulin und C1-Esterase-Inhibitor, (3) C-reaktives Protein (CRP).

Alkalose
Pathologische Verschiebung des Blut- und Gewebe-pH-Werts in den alkalischen Bereich (unkompensierter pH > 7,44) durch Säureverlust (z. B. durch Erbrechen, Diuretika-Überdosierung, vermehrte CO_2-Abatmung bei Hyperventilation) oder renale Bicarbonatresorption (z. B. Morbus Cushing) bzw. Einnahme von Alkalisalzen (Natriumcarbonat). Bei respiratorischer Alkalose sind sowohl der CO_2-Partialdruck als auch – bei metabolischer Kompensation – das **Standardbicarbonat** vermindert. Bei metabolischer Alkalose sind das Standardbicarbonat und – kompensatorisch – der P_{CO2} erhöht. s. a. **Azidose.**

Allergie
In der Regel überschießende Immunantwort auf Kontakt mit körperfremden Eiweißen oder Eiweißbruchstücken. Typische Symptome einer Allergie sind Juckreiz, Rötung und Schwellung.

Amnesie
Erinnerungslücke. Bsp.: retrograde Amnesie: Erinnerungslücke für einen Zeitabschnitt vor einem die Amnesie auslösenden Ereignis.

Anabolismus
Aufbaustoffwechsel, Umwandlung von Nahrungsbestandteilen in körpereigene Stoffe.

Analgesie
Unvermögen, Schmerz zu empfinden. Die Analgesie kann Folge einer Schädigung (z. B. afferenter Bahnen im Rückenmark) oder medikamentös herbeigeführt sein. Schmerzstillende Medikamente können eine opiatähnliche Wirkung haben (zentrale Wirkung), greifen in die Prostaglandinsynthese ein (entzündungshemmende Wirkung) oder behindern die **Aktionspotenzial**entstehung an Nerven (Lokalanästhetika; periphere Wirkung).

Anämie
Blutarmut, Verminderung der Zahl oder des Hämoglobingehalts der Erythrozyten. Die Anämie hat eine verminderte Sauerstoffkapazität des Blutes zur Folge.

Anaphylaxie
Akute allergische Reaktion. Die Anaphylaxie wird durch IgE-Antikörper vermittelt, die nach **Antigen**kontakt gebildet werden und die Oberfläche ihrer Zielzellen (Mast-, Endothelzellen, Thrombozyten, basophile Granulozyten) besetzen. Hier rufen sie nach erneutem Antigenkontakt die Ausschüttung von Mediatoren hervor (Leukotriene, Prostaglandine, Histamin; s. **Schock**).

Anelektrotonus
s. **Elektrotonus.**

Anergie
Ausbleiben einer Immunantwort. Eine Anergie kann infolge einer Immunsuppression oder einer Immunisierung gegen das jeweilige Antigen vorkommen.

Anion
s. **Ion.**

Anoxie
Fehlen von Sauerstoff. Eine Anoxie kann durch einen Mangel von Sauerstoff in der Atemluft, eine Verlegung der Atemwege, einen behinderten Gasaustausch in der Lunge oder durch Blockade des Sauerstofftransports im Blut sowie der Blutzufuhr bedingt sein.

Anspannungsphase
s. **Herzzyklus.**

Antagonist
Gegensinnig wirkender Muskel bzw. körpereigene oder -fremde Substanz, die an der Rezeptorbindungsstelle den natürlichen **Liganden** verdrängt (kompetitiver A.) oder den Rezeptor durch Anheftung an einer anderen Bindungsstelle inaktiviert (nichtkompetitiver A.).

anterograd
Nach vorn gerichtet. Eine a. **Amnesie** bezeichnet eine Erinnerungslücke, die den nach dem amnesieauslösenden Ereignis liegenden Zeitraum umfasst. Ein a. Transport beschreibt eine vom Zellkörper in die Peripherie gerichtete Stoffbewegung bzw. eine der physiologischen Strömungsrichtung entsprechende Flüssigkeitsbewegung.

Antidepressivum
Stimmungsaufhellende Substanz.

Antidiurese
Drosselung der renalen Wasserausscheidung im Sinne der Harnkonzentrierung. Die Antidiurese wird vor allem über Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems und über die Ausschüttung von antidiuretischem Hormon (ADH) erreicht. Angiotensin bewirkt eine direkte Verminderung des renalen Blutflusses und damit der Filtrationsleistung, Aldoste-

ron bedingt eine höhere renale Na^+-Resorption und ADH eine Steigerung der Wasserdurchlässigkeit im Sammelrohr und damit der Wasserrückgewinnung.

Antigen
Substanz, die vom Organismus als fremd erkannt wird und eine Immunantwort auszulösen vermag. Die Fremderkennung wird durch einen Teil des Moleküls ermöglicht.

Aphasie
Störung der Sprache, die nicht auf eine Störung der Artikulation zurückzuführen ist. Die Aphasie ist häufig durch eine Schädigung sog. Sprachzentren des Gehirns bedingt. Motorische Aphasie (Broca-Aphasie): entsteht durch Schädigung im Gebiet des Frontallappens (Versorgungsgebiet der A. praecentralis). Der Patient versteht Sprache, seine Sprachproduktion ist jedoch extrem eingeschränkt (Telegrammstil). Sensorische Aphasie (Wernicke-Aphasie): entsteht durch Schädigung im Gebiet des oberen Temporallappens (Versorgungsgebiet der A. temporalis posterior). Der Patient ist unfähig, Sprache zu verstehen (auditorische **Agnosie**). Seine Sprache ist flüssig, aber ohne Zusammenhang.

Apnoe
Atemstillstand. Ursachen können u. a. in einer Unreife (Frühgeborene) oder Verletzung des Atemzentrums in der Medulla oblongata, in Vergiftungen (Überdosierung von Inhalationsnarkotika, Opiaten, Barbituraten) oder in peripherer Muskellähmung liegen.

Apoptose
„Programmierter" Zelltod. Apoptose findet statt bei Entwicklungs- und Wachstumsprozessen, bei der Gewebsmauserung und bei Immunreaktionen. Im Unterschied zur **Nekrose** kommt es bei der Apoptose nicht zur Entzündung und Narbenbildung.

Apraxie
Störung der folgerichtigen Aneinanderreihung von Einzelbewegungen zu Bewegungs- bzw. Handlungsabläufen trotz erhaltener Wahrnehmungs- und Bewegungsfähigkeit. Eine Apraxie resultiert in der Regel aus einer Störung der Zusammenarbeit zwischen den Hirnrindenarealen, die den motorischen Ausgang erzeugen, und den motorischen Assoziationsarealen. Bsp.: Ein Patient ist unfähig, in einem Handlungsgang eine Konservendose zu öffnen, vermag aber sehr wohl, die dafür notwendigen Einzelbewegungen auszuführen.

Äquivalent
Das Gleichwertige, das Entsprechende. Früher auch als Einheit Äq (Eq) der Menge verwendet.

Arbeitsdiagramm
s. **Druck-Volumen-Diagramm.**

Ataxie
Fehlkoordination von Haltungsinnervation oder Bewegungsabläufen. Eine Ataxie kann als Rumpf-, Stand- oder Gangataxie auftreten und ist dann durch Rumpfschwankungen bereits im Sitzen, unsicheren Stand oder überschießende Bewegungen der Extremitäten gekennzeichnet. Meist durch Kleinhirnerkrankungen bedingt.

ATPase
Adenosintriphosphat (ATP) zu Adenosindiphosphat und anorganischem Phosphat spaltende Phosphatase. Wird durch Calcium aktiviert und ist z. B. wesentlich für den Umsatz von ATP bei der Muskelkontraktion.

Atresie
a) Fehlen einer natürlichen Mündung oder Lichtung eines Hohlorgans. Meist eine angeborene Fehlentwicklung. b) Der natürliche Untergang nichtdominanter Follikel im Rahmen der Selektion des Graaf-Follikels wird als Follikelatresie bezeichnet.

Atrophie
Gewebeschwund. Eine Atrophie wird durch Mangelernährung, Minderbeanspruchung oder allgemein durch ein Überwiegen abbauender **(kataboler)** Stoffwechselprozesse im entsprechenden Gewebe verursacht. Hierbei kann das Zellvolumen (einfache Atrophie) oder die Zellzahl (nummerische Atrophie) verringert sein, ggf. zusammen mit Veränderungen der Zell- oder Gewebestruktur (degenerative Atrophie). Bsp.: Bei der altersbedingten Thymusinvolution handelt es sich um eine physiologische Atrophie.

A-Typ-Rezeptoren
s. **Vorhofrezeptoren.**

Auskultation
Diagnostische Erfassung von Organgeräuschen. Hierbei sind vor allem Anspannungs- und Verwirbelungstöne bzw. -geräusche des Herzens, aber auch Strömungsgeräusche in der Lunge von Bedeutung. Die Auskultation kann ohne Hilfsmittel oder unter Einsatz des Stethoskops bzw. eines Mikrophons (z. B. beim **Phonokardiogramm**) erfolgen.

Austreibungspase
s. **Herzzyklus.**

Auswärtsstrom
Verschiebung von Stoffen von intra- nach extrazellulär. In der Neurophysiologie: Verschiebung positiver Ladung von intra- nach extrazellulär in der Regel durch transmembranale spannungs- oder **liganden**abhängige Ionenkanäle an erregbaren Zellen. Entsprechend wird ein Strom von negativer Ladung von extra- nach intrazellulär auch als Auswärtsstrom gekennzeichnet. Ein Auswärtsstrom führt meist zur Vergrößerung des Membranpotenzials. Bsp.: Der Auswärtsstrom von Kalium-

ionen nach einem Aktionspotenzial eines Neurons führt zur **Repolarisation.**

Auswurfvolumen
Schlagvolumen. Blutvolumen, das bei einer Ventrikelkontraktion während einer Systole aus den Ventrikeln in die Aorta bzw. A. pulmonalis gepumpt wird (s. a. **Herzzyklus**).

Autoantikörper
Gegen eigene Körpergewebe oder Zellbestandteile gerichtete Antikörper (z. B. gegen Spermien, Pankreasinselgewebe, DNA). Spielen eine Rolle bei Autoimmunerkrankungen. Darunter fallen z. B. die Thyreoiditis (Schilddrüsenentzündung) Hashimoto, einige Formen der atrophischen Gastritis (Magenschleimhautentzündung), der Typ-1-Diabetes-mellitus („Zuckerkrankheit"), rheumatoide Erkrankungen wie rheumatoide Arthritis (Gelenkentzündung; „Rheuma") oder Lupus erythematodes und Sklerodermie, bei denen mehrere Organe wie Haut, Gelenke, Magen-Darm-Trakt und Niere befallen sein können. Ursachen der gegen den eigenen Körper gerichteten Immunreaktion können Autoantigenbildung (zum Teil durch Verbindung mit **Haptenen** wie Arzneimitteln), die Exposition von Proteinen, die normalerweise nicht in Kontakt mit dem **Immunsystem** stehen und daher als fremd angesehen werden (Augenlinsenproteine, Anteile des Hodengewebes) oder Konformationsänderung von Proteinen zum Teil im Zusammenhang mit Infektionen oder Proteinneubildungen bei Tumorerkrankungen sein.

autokrin
In den Extrazellulärraum Botenstoffe absondernd, die – im Gegensatz zur **endo-** und **parakrinen** Absonderung – auf die absondernden Zellen selbst einwirken. Bsp.: Abgabe von Wachstumsfaktoren durch Tumorzellen, die das Wachstum des Tumors selbst stimulieren.

autoregenerativ
Eigenschaft eines Prozesses, nach seiner Aktivierung und seinem selbsttragenden Ablauf wieder in den Ausgangszustand zurückzukehren. Bsp.: **Aktionspotenzial:** Es entsteht durch die Aktivierung spannungsabhängiger Natriumkanäle und wird durch deren selbsttätige Inaktivierung beendet.

Autoregulation
Regulation einer Regelgröße eines Organs durch das Organ selbst. Die Regulation der Durchblutung des Gehirns und der Niere wird z. B. im Sinne einer A. durch lokale Anpassung der Gefäßdurchmesser an den Blutdruck erreicht **(Bayliss-Effekt).**

auxobar
Mit unterstützendem Druck. In der Regel bezieht sich der Ausdruck auf eine Kontraktion des Herzmuskels bei gleichzeitiger Volumen- und Druckänderung des Ventrikels; s. a. **isobar, isovolumetrisch** und **Druck-Volumen-Diagramm.**

Axon
Nervenzellfortsatz, über den Aktionspotenziale in präsynaptische Strukturen geleitet werden, die dort Transmitterfreisetzung bewirken.

Azidose
Pathologische Verschiebung des Blut- und Gewebe-pH-Werts in den sauren Bereich (unkompensierter pH < 7,36) durch metabolisch bedingte Säureproduktion (z. B. beim Diabetes mellitus oder Fasten) oder mangelnde Protonenausscheidung (Niereninsuffizienz) bzw. Bicarbonatverlust (bei Durchfall und vermehrter Ausscheidung des alkalischen Darmsaftes) oder respiratorisch bedingte verminderte Abatmung von CO_2 (Ateminsuffizienz z. B. im Rahmen eines Asthma bronchiale). Bei respiratorischer Azidose sind sowohl der P_{CO2} als auch – bei metabolischer Kompensation – das **Standardbicarbonat** erhöht. Bei metabolischer Azidose sind das Standardbicarbonat und – kompensatorisch – der P_{CO2} vermindert (durch Hyperventilation = vertiefte Atmung). s. a. **Alkalose.**

Bahnung
Steigerung des Erregungsniveaus in nacheinandergeschalteten Neuronen oder in Neuronenketten. Durch kurz hintereinander eintreffende Aktionspotenziale im vorgeschalteten Neuron können EPSP in der nachgeschalteten Nervenzelle durch Übereinanderlagerung (Summation) vergrößert und ggf. überschwellig werden (zeitliche Bahnung bzw. Summation). Auch präsynaptisch bedingte vermehrte Transmitterausschüttung durch residuelles Calcium ist hierbei als Mechanismus möglich. Daneben kann eine gleichzeitige Aktivierung mehrerer synaptischer Eingänge eines Neurons ebenfalls eine Summation von EPSP bewirken (räumliche Bahnung bzw. Summation). In Neuronenketten spricht man darüber hinaus dann von Bahnung oder Fazilitation, wenn vorgeschaltete, erregende Nervenzellen aus einer andauernden Hemmung entlassen (enthemmt oder disinhibiert) werden. Umgekehrt führt die Hemmung der vorgeschalteten erregenden Neurone zu einer Aufhebung dieser Bahnung bzw. Disfazilitation.

Bainbridge-Reflex
Kurzfristiger Anstieg der Herzschlagfrequenz bei Vorhofkontraktion. Die Spannungserhöhung des Vorhofs wird über **Vorhofrezeptoren** vom A-Typ registriert und mit einer Aktivitätssteigerung beantwortet. Diese wird über den N. vagus an das Kreislaufzentrum weitergegeben, wodurch letztlich vegetative Afferenzen die Schlagfrequenzsteigerung einleiten. Der Reflex ist physiologisch von untergeordneter Bedeutung und lässt sich vor allem bei schneller venöser Infusion beobachten.

Barorezeptoren
s. **Pressorsensoren.**

Basalmembran
Aus Kollagen, Laminin und weiteren Mucopolysacchariden bestehende lichtmikroskopisch erkennbare Grenzschicht zwi-

schen Bindegewebe und nicht bindegewebigen Bestandteilen z. B. an Epi- und Endothelien sowie Muskelfasern. Dient nicht nur der Abgrenzung der Gewebe, sondern auch der Verankerung der Zellen sowie der korrekten entwicklungsabhängigen Anlage von Organen und Strukturen.

Bayliss-Effekt
Mechanismus der Autoregulation der Organdurchblutung in Niere und Gehirn. Eine Blutdrucksteigerung führt hierbei zu einer Verengung der Widerstandsgefäße im betroffenen Organ; umgekehrt weiten sich diese, wenn der Blutdruck fällt. Auf diese Weise wird in einem bestimmten Druckbereich ein gleichbleibender Blutfluss unabhängig vom aktuellen Blutdruck erreicht.

Beschleunigungsabeit
s. **Herzarbeit.**

Betzold-Jarisch-Reflex
Kurzfristige Abnahme der Herzschlagfrequenz und daraus folgende Reduktion des arteriellen Blutdrucks bei Aktivierung der Ventrikelrezeptoren bei Kammerdehnung. Kann auch pharmakologisch z. B. durch Gabe von Veratridin (verlängert Öffnungszeiten spannungsabhängiger Natriumkanäle und steigert damit die zelluläre Erregbarkeit) ausgelöst werden. Der Reflex ist von untergeordneter Bedeutung.

bipolar
zweipolig: a) Als bipolar werden solche Moleküle bezeichnet, die über ein mit positiven oder negativen Ladungen besetztes wasserlösliches (hydrophiles) und ein ungeladenes, fettlösliches (lipophiles) Ende verfügen. Sie können als Lösungsvermittler für Fette in wässrigen Lösungen dienen. b) Bei bipolaren Registrierungen elektrischer Signale (EKG, EEG) werden die Spannungsänderungen zwischen 2 „aktiven" Elektroden abgeleitet; bei unipolaren Ableitungen erfolgt im Gegensatz dazu die Spannungsableitung einer „aktiven" Elektrode gegen eine elektrisch „inaktive" Referenz (z. B. Ohrläppchen). In Analogie bedeutet eine bipolare elektrische Reizung, dass Strom oder Spannung über beide Kanäle einer doppelläufigen Reizelektrode appliziert werden, während bei unipolarer Reizung eine Elektrode am Reizort und eine großflächige, reizortentfernte Elektrode eingesetzt werden.

Blut-Hirn-Schranke
Diffusionsbarriere zwischen Blutgefäßen und Extrazellulärraum des Gehirns, die durch Gefäßendothel, eng verzahnte Astrozytenfortsätze und aktive Transportprozesse (u. a. sog. Multidrug-Transporter) sowie Spaltenzyme zum Abbau verschiedener Substanzen aufrechterhalten wird.

Blut-Liquor-Schranke
Diffusionsbarriere zwischen Blutgefäßen und Liquor cerebrospinalis. Diese Barriere ist an den Orten der Liquorbildung (Plexus choroidei) für bestimmte Vitamine und Nukleotide etwas durchlässiger als die **Blut-Hirn-Schranke.**

Body-Mass-Index
BMI. Quotient aus Körpergewicht (in kg) und Quadrat der Körpergröße (in m) zur Einstufung des Körpergewichts. Bei Normalgewicht liegt der BMI bei 18,5–24,9.

Bohr-Effekt
Gleichsinnige Beziehung zwischen pH und O_2-Affinität des Hämoglobins. Fällt der pH (z. B. durch Anstieg des CO_2-Partialdrucks, s. **Pufferung**), fällt auch die O_2-Bindungsfähigkeit. Dieser Zusammenhang erleichtert die Abgabe von O_2 in der Peripherie.

BOLD
Akronym für „blood-oxygen-level-dependent". Der Blutsauerstoff-Partialdruck-abhängige Effekt wird bei funktioneller **Magnetresonanztomographie** (fMRT) ausgenutzt. Bei der Aktivität einer Hirnregion wird das Hämoglobin an dieser Stelle deoxygeniert. Das löst eine Steigerung des regionalen Blutflusses aus, die in der Regel den anfänglichen Sauerstoffmangel überkompensiert. Schlussendlich kommt es also zu einer Verminderung von Desoxyhämoglobin. Oxyhämoglobin und Desoxyhämoglobin unterscheiden sich in ihren magnetischen Eigenschaften: Oxyhämoglobin verhält sich in diesem Zusammenhang diamagnetisch, d. h. magnetische Felder schwächend. Desoxyhämoglobin ist paramagnetisch, also leicht magnetfeldverstärkend. Eine Verminderung des Desoxyhämoglobins bedingt einen geringeren Unterschied zwischen der Magnetisierbarkeit von Kapillaren und Hirngewebe. Damit ergeben sich Signalanhebungen in sog. T2-gewichteten MRT-Aufnahmen.

Brown-Molekularbewegung
Ungeordnete Bewegung von Teilchen. Wird bedingt durch **Entropie.** Solange ein System nicht auf den absoluten Nullpunkt heruntergekühlt ist (0 K, −273 °C), reicht die Wärmeenergie darin aus, dass sich die Moleküle bewegen und dabei gegenseitig anstoßen. Je mehr Energie dem System zugeführt wird, desto höher seine Entropie und desto stärker wird die Brown-Molekularbewegung ausfallen (Erstbeschreibung 1827 durch den englischen Botaniker R. Brown).

B-Typ-Rezeptoren
s. **Vorhofrezeptoren.**

Calmodulin
Calciumbindendes Protein. Reguliert die intrazelluläre Konzentration freien Calciums. Im glatten Muskel übernimmt es die Funktion des Troponins C des quergestreiften Muskels und bindet freigesetztes Calcium zur Aktivierung der Myosin-leichte-Ketten-Kinase.

Carrier-vermittelter Transport
Transmembranale Passage von Stoffen unter Vermittlung eines speziellen Proteinkomplexes (Carrier), entweder unter Ausnutzung eines elektrochemischen Gradienten oder unter Verbrauch von Energie (dann auch Pumpe genannt; s. a. akti-

ver Transport). Bsp.: der transmembranale Transport von Glucose oder Aminosäuren.

Catecholamine
Gruppenbezeichnung für die aromatischen Amine, Adrenalin, Noradrenalin und Dopamin, sowie deren Derivate (Brenzcatechine).

Chemotaxis
Durch chemische Reize ausgelöste gerichtete Bewegung von Zellen auf die Reizquelle hin oder das Fortbewegen von der Reizquelle weg (positive oder negative Chemotaxis).

Choleratoxin
Peptid des Erregers Vibrio cholerae. Choleratoxin führt durch Blockade der GTP-Abspaltung an verschiedenen **G-Proteinen** zu deren anhaltender Aktivierung. Bsp.: Choleratoxin bedingt am Darmepithel eine dauerhafte Öffnung von cAMP-abhängigen Chloridkanälen, wodurch Chloridionen und – osmotisch bedingt – Wasser im Darmlumen zurückgehalten werden und so Durchfall hervorrufen.

Chorea
Hyperkinetische Bewegungsstörung, bei der schnelle Bewegungen von Rumpf, Kopf, Gesichtsmuskulatur und Extremitäten auftreten.

Clearance
Entfernen einer bestimmten körperfremden oder -eigenen Substanz aus dem Blut als Leistung eines Ausscheidungsorgans oder aus dem Blut in ein anderes Gewebe. Bsp.: Nierenclearance: dasjenige Plasmavolumen, das pro Zeiteinheit durch die Nierenfunktion von einer harngängigen Substanz befreit wird.

Cl^--Pumpe
Membranständiges Protein, das gegen einen elektrochemischen Gradienten und unter Verbrauch von Energie Chloridionen aus Zellen in den Extrazellulärraum transportiert.

Codierung
Verschlüsselung von Information. Bsp.: a) Umwandlung der unterschiedlichen Reizeigenschaften (Intensität, Änderungsgeschwindigkeit und Dauer) infolge von **Aktionspotenzialen.** b) Verschlüsselung von Aminosäuresequenzen in Form von Nukleotidtripletts der RNA-Ketten.

Compliance
a) Maß für die Nachgiebigkeit eines Gewebes unter Ruhebedingungen. Quotient aus Volumen und Druck. b) Bezeichnung für die Bereitschaft eines Patienten, den Anweisungen eines Arztes zu folgen.

Computertomographie
CT. Röntgenschichtaufnahmeverfahren. Rechnergestützte Durchleuchtung und Abbildung des Körpers oder einzelner Körperteile mithilfe von Röntgenstrahlen. Bei der Computertomographie entsteht durch den Einsatz von Röntgenstrahlen aus unterschiedlichen Bestrahlungswinkeln ein dreidimensionales Bild des untersuchten Areals, das als Folge von Schichtbildern dargestellt wird.

Connexine
s. **Gap Junction.**

Countertransport
Transmembranale Passage eines Stoffes unter Vermittlung eines Austauschers (Carrier). Dabei wird gleichzeitig und gegensinnig ein zweiter Stoff transportiert. Der Countertransport ermöglicht den Transport des betroffenen Stoffes gegen einen Konzentrationsgradienten durch Transport des zweiten Stoffes entsprechend dessen Gradienten. Der Countertransport erhält häufig die Elektroneutralität der Zelle durch Transport zweier gleichsinnig geladener Stoffe. Bsp.: der ubiquitär vorkommende Na^+/H^+-Austauscher.

Cyclo-AMP
cAMP, zyklisches Adenosinmonophosphat. Wird durch Aktivierung der **Adenylatcyclase** gebildet und dient als Zweitbotenstoff **(Second Messenger).**

Defäkation
Stuhlentleerung.

Degeneration
Schädigung der Struktur oder Funktionseinbuße von Molekülen, Zellen, Organen und Organsystemen.

Dehydratation
Zustand des Wassermangels des Intra- und/oder Extrazellulärraums eines Organismus. Eine Dehydratation kann als Folge einer verminderten Wasseraufnahme oder eines vermehrten Wasserverlusts auftreten.

Dendrit
Nervenzellfortsatz, auf dem sich die Mehrzahl der postsynaptischen Strukturen des Neurons befindet. Aktionspotenziale können sich zwar retrograd im Dentritenbaum ausbreiten, führen allerdings hier nicht zur Transmitterfreisetzung.

Densitometrie
Bestimmung der Schwärzungsdichte fotografischen Materials, das durch Licht oder andere kurzwellige elektromagnetische Strahlung (Röntgenstrahlen, γ-Strahlen) belichtet wurde. Im Fall radioaktiv markierter Substanzen kann so deren Konzentration abgeschätzt werden.

Depolarisation
Abweichung des Membranpotenzials vom Ruhemembranpotenzial in positive Richtung und damit Verminderung der Potenzialdifferenz zwischen Intra- und Extrazellulärraum als

Folge einer natürlich oder künstlich herbeigeführten Ladungsumverteilung an der Membran.

Dermatom
a) Der jeweils von einer Spinalnervenwurzel sensibel versorgte Hautbezirk. b) Seitlich-dorsaler Teil eines Ursegments des Embryos, der das Ursprungsgewebe für Korium und Unterhaut liefert.

Dezibel
dB. Dimensionslose Größe zur Bestimmung einer Dämpfung oder Verstärkung als dekadischer Logarithmus des Verhältnisses zweier Intensitäten, Schalldrücke, Spannungen etc. In der Akustik in Bezug auf einen Schalldruck-Schwellenwert (2×10^{-5} N/m^2 bei 1000 Hz) bezeichnet Dezibel einen Schalldruckpegel. Hierbei gilt 1 dB = $20 \times \log (P_1/P_0)$, wobei P_1 der aktuelle Schalldruck und P_0 der Schalldruck-Schwellenwert ist. Ein Pegel von 120 dB (Flugzeugtriebwerk, Diskothek; Schmerzgrenze) entspricht also dem 10^6-Fachen des Schalldruck-Schwellenwerts.

Dialyse
Verfahren zum Austausch gelöster Teilchen über eine **semipermeable** Membran, die nur die **Diffusion** niedermolekularer Teilchen zulässt. Diese befinden sich nach dem Austausch im sog. Dialysat. Bsp.: Die Dialyse wird zur Befreiung des Blutes von harnpflichtigen Substanzen eingesetzt, indem man eine Lösung physiologischer Zusammensetzung am Blut des Patienten vorbeiströmen lässt. Die Dialysemembranen bestehen hierbei aus einem Kunststoff, der z. B. für Harnstoff, nicht aber für Proteine durchlässig ist.

Diastole
Phase innerhalb des **Herzzyklus,** in der der Ventrikel nicht kontrahiert. Der diastolische Blutdruck wird in dieser Phase allein durch elastische Rückstellkräfte des arteriellen Systems aufrechterhalten **(Windkessel-Funktion).** s. a. Systole.

Dichte
Der auf eine Längen-, Flächen- oder Raumeinheit entfallende Betrag einer physikalischen Größe; gemeinhin Masse/Volumeneinheit.

Differenzial(quotienten)-Empfindlichkeit
Abhängigkeit der Intensität eines Prozesses von der Änderungsgeschwindigkeit eines vorgeschalteten Prozesses. Die Antwort eines Differenzialquotienten-empfindlichen Sinnesrezeptors fällt umso stärker aus, je schneller der Reiz einwirkt; s. a. **Proportional-Empfindlichkeit.**

Diffusion
Stoffwanderung eines Teilchens ohne Energieverbrauch, in der Regel aufgrund eines Konzentrationsgradienten oder elektrischen Feldes. Die Diffusion führt zu einer gleichmäßigen Verteilung von Molekülen und Ionen im Raum und zum Ausgleich des Konzentrationsunterschieds zwischen konzentrationsdifferenten Kompartimenten des gegebenen Raums.

Dikrotie
Doppelgipfeligkeit des Blutdruckverlaufs in herzfernen Arterien. Die Dikrotie entsteht durch Überlagerung der vom Herzen ausgehenden orthograden Pulswelle mit einer rückläufigen Pulswelle. Dabei kommt es zunächst zu einer Reflexion der orthograden Pulswelle an Gefäßaufteilungen oder weniger elastischen herzfernen Gefäßabschnitten und folgend zu einer Reflexion dieser Pulswelle an der geschlossenen Aortenklappe.

Dioptrie
Einheit der Brechkraft eines optischen Systems als Kehrwert der Brennweite (1/m). Einheit: dpt.

Diphasisch
a) In zwei Phasen, d. h. mit Wechsel oder Gegenregulation, ablaufend. b) Vom Ausgangswert in zwei Richtungen (über und unter den Ausgangswert) abweichend. Bsp.: **Aktionspotenzial:** Spannungsänderung in 2 Richtungen bei bipolarer extrazellulärer Ableitung der Hauptkomponente des Aktionspotenzials mit 2 differenten Elektroden, die beide auf dem Nerv liegen.

Diplopie
Doppeltsehen.

Disparation
Die auf nicht korrespondierenden Stellen der Netzhaut der beiden Augen erfolgende Abbildung eines Bildpunkts. Abweichung in horizontaler Richtung (Querdisparation) ermöglicht räumliches Sehen.

Dissoziation
Aufhebung einer Verbindung. a) Reversibler Zerfall einer chemischen Verbindung in Moleküle, Atome oder Ionen. b) Unterschiedlich stark ausgeprägte Empfindungsstörung verschiedener Sinnesqualitäten. c) Unterschiedlich stark ausgeprägte Normabweichung der Liquorbestandteile bei krankhaften Veränderungen des ZNS. d) Nicht beidseits koordinierte Augenabweichung im Sinne einer Bewegungsstörung bei krankhaften Prozessen des ZNS.

Diurese
Verstärkte Harnausscheidung.

Divergenz
a) Prinzip neuronaler Verschaltung, das die Aufteilung des Datenflusses von einem Element auf mehrere nachgeschaltete Elemente beschreibt. b) Das Auseinanderweichen von Lichtstrahlen als Effekt von Konkavlinsen und Konvexspiegeln.

Druck
Kraft, die auf eine Fläche einwirkt. Einheit: Pascal (Pa) = Newton (N)/m^2.

Doppler-Sonographie
s. **Sonographie.**

Druckpulskurve
Verlauf des arteriellen Blutdrucks während des Herzzyklus. In herznahen Gefäßen fällt der systolisch erreichte Blutdruck wegen der ausgeprägten Wirkung der Windkesselfunktion langsam ab, in herzfernen Gefäßen schnell. In beiden Fällen ist dieser Abfall nicht gleichmäßig; in herznahen Gefäßen findet sich eine **Inzisur,** in herzfernen eine dikrote Welle (s. **Dikrotie**).

Druck-Volumen-Arbeit
s. **Herzarbeit.**

Druck-Volumen-Diagramm
Arbeitsdiagramm des Herzens, das die ventrikulären Druck- und Volumenänderungen im Verlauf des **Herzzyklus** beschreibt. Die physiologisch erreichbaren Druck-Volumen-Beziehungen werden hierbei durch Kurven begrenzt, die unter verschiedenen Kontraktionsbedingungen des Ventrikels ermittelt werden. Dabei beschreibt die Ruhedehnungskurve die Druckwerte, die erreicht werden, wenn das Volumen des erschlafften, nicht kontrahierten Herzmuskels während der **Füllungsphase** zunimmt. Dieser Volumenanstieg führt – durch die elastischen Rückstellkräfte – zunächst zu einem annähernd linearen Druckanstieg, bis der Druck dann bei relativ hohen Volumina exponentiell ansteigt. Ausgehend von unterschiedlichen Volumina und Drücken auf der Ruhedehnungskurve definieren Kontraktionen ohne Volumenänderung (also bei geschlossenen Taschenklappen) die Kurve der **isovolumetrischen** Druckmaxima. Gleichermaßen bestimmen Kontraktionen ohne Druckanstieg die Kurve der maximal erreichbaren Volumenminderungen (**isobare** Maxima), die unter der Kurve der isovolumetrischen Maxima liegt. Zwischen diesen Kurven lässt sich experimentell für den jeweiligen, aktuell vorliegenden Füllungszustand (Druck-Volumen-Beziehung der Ruhedehnungskurve) die Kurve der Unterstützungsmaxima bestimmen, die die diesem Füllungszustand entsprechenden Schlagvolumen- und Druckmaxima während der **Systole** definiert. Mithilfe des Druck-Volumen-Diagramms lassen sich diejenigen Änderungen des Füllvolumens des Herzens bestimmen, die eine Anpassung des Herzzyklus an kurzfristige Veränderungen des peripheren Drucks **(Afterload)** bzw. des venösen Rückstroms **(Preload)** erlauben. Diese Anpassungsvorgänge werden mit dem Frank-Starling-Mechanismus beschrieben: Erhöht sich der Preload, steigt das enddiastolische Volumen und damit, entsprechend der Ruhedehnungskurve, der intraventrikuläre diastolische Druck. Dadurch gilt im folgenden Herzzyklus eine andere Kurve der Unterstützungsmaxima; im Folgenden kann das höhere Schlagvolumen bei gleichbleibendem Druck ausgeworfen werden. Erhöht sich der Afterload, wird der Druck über 2 Herzzyklen angepasst: Im ersten Zyklus wird gegen einen erhöhten diastolischen Druck ausgeworfen, der durch isovolumetrische Kontraktion in der Anspannungsphase überschritten werden muss. Infolgedessen fällt – bei unveränderten Unterstützungsmaxima – das Schlagvolumen; der nicht ausgeworfene Anteil bleibt im Ventrikel zurück. Dies führt im folgenden Herzzyklus dazu, dass das enddiastolische Füllvolumen steigt – und damit der enddiastolische Druck, der durch die Ruhedehnungskurve vorgegeben wird. Entsprechend der somit veränderten Kurve der Unterstützungsmaxima kann im dritten Zyklus dann – ausgehend von einem höheren Füllungsvolumen – das gleiche Schlagvolumen gegen den erhöhten Druck ausgeworfen werden.

Dynamik
a) Beschreibung des Zusammenhangs von Kraft und Beschleunigung. b) Analyse der Bewegungsabläufe.

Echokardiographie
s. **Sonographie.**

EEG
Elektroenzephalogramm. Registrierung der durch Hirnaktivität entstehenden Spannungsveränderungen an der Kopfhaut. Synaptische Aktivität der Hirnrinde führt zu Stromflüssen und damit elektrischen Feldern im Extrazellulärraum, die (gedämpft und aufgrund der kapazitiven Eigenschaften u. a. der Dura, des Knochens und der Kopfhaut nur in den niedrigeren Frequenzbereichen < 30 Hz) auch extrakraniell zu messen sind.

Effektor
a) Erfolgsorgan (s. **Reflex**). Der Effektor (ein Muskel oder eine Drüse) innerhalb des Reflexbogens bewirkt die eigentliche motorische oder sekretorische Reaktion auf einen Reiz. b) Die Genaktivität steuerndes Molekül. Darunter fallen verschiedene Produkte des intrazellulären Stoffwechsels und Hormone.

efferent
Von einem Zentralorgan wegtragend. Bsp.: a) Vom ZNS in die Peripherie laufend. b) Gefäß, das von einem Glomerulus Blut abführt.

Eicosanoide
Sammelbezeichnung für Prostaglandine, Thromboxane und Leukotriene als Hormongruppe der Arachidonsäure-Abkömmlinge (mit 20 C-Atomen). Eicosanoide bewirken vor allem Änderungen von Tonus und Permeabilität von Gefäßen, greifen aber auch in den Elektrolythaushalt und in die Temperaturregulation ein (Fieber).

Einwärtsstrom
Verschiebung von Stoffen von extra- nach intrazellulär. In der Neurophysiologie: Verschiebung positiver Ladung von extra- nach intrazellulär in der Regel durch transmembranale spannungs- oder ligandenabhängige Ionenkanäle an erregbaren Zellen. Entsprechend erscheint ein Strom von negativer Ladung von intra- nach extrazellulär als Einwärtsstrom. Ein Einwärtsstrom führt meist zur Verminderung des **Membranpotenzials.** Bsp.: Ein massiver Einwärtsstrom von Natriumionen führt zum Aktionspotenzial eines Neurons oder einer Muskelzelle.

EKG
Elektrokardiogramm. Registrierung der durch die elektrische Aktivität des Herzens entstehenden Spannungsveränderungen an Extremitäten oder Brustwand. Die Depolarisation der Herzmuskelzellen führt zu Stromflüssen und damit elektrischen Feldern im Extrazellulärraum, die (gedämpft) auch extrakardial zu messen sind.

Elastizität
Nachgiebigkeit. Fähigkeit eines Stoffes oder Systems, nach mechanischer Verformung wieder in den Ausgangszustand zurückzukehren.

elektrochemischer Gradient
Kompartimentüberschreitende treibende Kraft für geladene Teilchen, die sich aus elektrischer Spannung zwischen den **Kompartimenten** einerseits und dem Konzentrationsunterschied für dieses Teilchen andererseits ergibt (s. a. **Gleichgewichtspotenzial**).

elektrogen
Das **Membranpotenzial** einer Zelle verändernd. Bsp.: Die **Na^+-K^+-Pumpe** in Zellen ist durch den Transport von je 3 Natriumionen und 2 Kaliumionen elektrogen.

Elektrolyt
a) Molekül, das in wässriger Lösung in einen positiv geladenen (Kation) und einen negativ geladenen Molekülanteil (Anion) zerfällt. b) Fester oder flüssiger Stoff, in dem Elektrizität durch **Ionen** getragen wird.

elektromechanische Koppelung
Umsetzung der elektrischen Spannungsänderung an der Muskelmembran in mechanische Kraft. Durch Depolarisation der Membran kommt es zum massiven Anstieg der intrazellulären Calciumkonzentration (auch aus zellulären Speichern, dem sarkoplasmatischen Retikulum), was seinerseits die **ATPase** am Myosin aktiviert und so eine Verlagerung des am Aktin gebundenen Myosinkopfes erlaubt. Dies führt zu einer Ineinanderschiebung der Aktin- und Myosinfilamente, wodurch sich der Muskel verkürzt oder einer Dehnungsbelastung entgegenwirken kann (s. a. **Filament-Gleit-Theorie**).

elektroneutral
Das **Membranpotenzial** einer Zelle nicht verändernd. Bsp.: Der Na^+/H^+-Austauscher vieler Zellen ist durch den Transport von je 1 Natriumion und 1 Proton elektroneutral.

Elektrotonus
Veränderung des **Membranpotenzials** durch intrazelluläre Ionenströme entlang der Membran unter Ausnutzung der Eigenschaften des biologischen Leiters (z. B. einer Nervenfaser). Bsp.: **Depolarisation** der Membran, die an noch unerregten Membranabschnitten einem **Aktionspotenzial** bugwellenähnlich vorausläuft. Anelektrotonus: Zustand der Erregbarkeitsverminderung durch Hyperpolarisation eines Membranabschnitts. Katelektrotonus: Zustand der Erregbarkeitssteigerung durch Depolarisation eines Membranabschnitts.

Emulgierung
Durchmischung zweier nicht oder nur begrenzt ineinander löslicher Flüssigkeiten. Bei der Emulgierung wird eine Flüssigkeit als disperse Phase (innere Phase) sehr fein und gleichmäßig in der anderen, der Emulsionsflüssigkeit (äußeren Phase), verteilt. Bsp.: Die Emulgierung stellt die Voraussetzung der Fettverdauung dar. Hierbei werden Fette als Nahrungsbestandteile unter Vermittlung von **bipolaren** Molekülen (Emulgatoren, hier: Gallensäuren), die sich in den Phasengrenzen anreichern und dort die Grenzflächenspannung herabsetzen, als kleinste Fetttröpfchen (Mizellen) im Nahrungsbrei gelöst und so dem enzymatischen Abbau zugänglich gemacht.

endokrin
In den Blutkreislauf Stoffe (im engeren Sinne Hormone) absondernd. Bsp.: Hormondrüsen sind endokrine Organe.

Endolymphe
Lymphartige Flüssigkeit in den Hohlräumen des häutigen Labyrinths und der Scala media (Ductus cochlearis, Ductus endolymphaticus) der Schnecke, die durch ihren hohen Kalium- und niedrigen Natriumgehalt in ihrer Zusammensetzung der intrazellulären Flüssigkeit entspricht. Wird von der Stria vascularis gebildet.

Endothel
Das einschichtige Plattenepithel, das die Herzräume, Blut- und Lymphgefäße auskleidet.

Endozytose
Stoffaufnahme in die Zelle durch örtliche Einstülpung der Zellmembran um den aufzunehmenden Stoff; s. a. **Exozytose.**

Endplattenpotenzial
Depolarisation, die sich an der Membran quergestreifter Skelettmuskelfasern unter der **neuromuskulären Endplatte** nach Freisetzung von Acetylcholin aus der präsynaptischen Endigung des α-Motoneurons ausbildet. Das Endplattenpotenzial (EPP) entspricht damit dem exzitatorischen postsynaptischen Potenzial (EPSP) im Nervensystem. Die Depolarisation an der motorischen Endplatte ist allerdings im Gegensatz zum EPSP stets überschwellig, d. h. ausreichend, um die Schwelle für die Bildung von **Aktionspotenzialen** in der Muskelfaser zu erreichen, da unter physiologischen Bedingungen **Transmitter** im Überfluss vorhanden ist.

Energie
Fähigkeit eines Körpers oder Systems, Arbeit zu leisten. Einheit: Joule (J).

EKG
Elektrokardiogramm. Registrierung der durch die elektrische Aktivität des Herzens entstehenden Spannungsveränderungen an Extremitäten oder Brustwand. Die Depolarisation der Herzmuskelzellen führt zu Stromflüssen und damit elektrischen Feldern im Extrazellulärraum, die (gedämpft) auch extrakardial zu messen sind.

Elastizität
Nachgiebigkeit. Fähigkeit eines Stoffes oder Systems, nach mechanischer Verformung wieder in den Ausgangszustand zurückzukehren.

elektrochemischer Gradient
Kompartimentüberschreitende treibende Kraft für geladene Teilchen, die sich aus elektrischer Spannung zwischen den **Kompartimenten** einerseits und dem Konzentrationsunterschied für dieses Teilchen andererseits ergibt (s. a. **Gleichgewichtspotenzial**).

elektrogen
Das **Membranpotenzial** einer Zelle verändernd. Bsp.: Die **Na^+-K^+-Pumpe** in Zellen ist durch den Transport von je 3 Natriumionen und 2 Kaliumionen elektrogen.

Elektrolyt
a) Molekül, das in wässriger Lösung in einen positiv geladenen (Kation) und einen negativ geladenen Molekülanteil (Anion) zerfällt. b) Fester oder flüssiger Stoff, in dem Elektrizität durch **Ionen** getragen wird.

elektromechanische Koppelung
Umsetzung der elektrischen Spannungsänderung an der Muskelmembran in mechanische Kraft. Durch Depolarisation der Membran kommt es zum massiven Anstieg der intrazellulären Calciumkonzentration (auch aus zellulären Speichern, dem sarkoplasmatischen Retikulum), was seinerseits die **ATPase** am Myosin aktiviert und so eine Verlagerung des am Aktin gebundenen Myosinkopfes erlaubt. Dies führt zu einer Ineinanderschiebung der Aktin- und Myosinfilamente, wodurch sich der Muskel verkürzt oder einer Dehnungsbelastung entgegenwirken kann (s. a. **Filament-Gleit-Theorie**).

elektroneutral
Das **Membranpotenzial** einer Zelle nicht verändernd. Bsp.: Der Na^+/H^+-Austauscher vieler Zellen ist durch den Transport von je 1 Natriumion und 1 Proton elektroneutral.

Elektrotonus
Veränderung des **Membranpotenzials** durch intrazelluläre Ionenströme entlang der Membran unter Ausnutzung der Eigenschaften des biologischen Leiters (z. B. einer Nervenfaser). Bsp.: **Depolarisation** der Membran, die an noch unerregten Membranabschnitten einem **Aktionspotenzial** bugwellenähnlich vorausläuft. Anelektrotonus: Zustand der Erregbarkeitsverminderung durch Hyperpolarisation eines Membranabschnitts. Katelektrotonus: Zustand der Erregbarkeitssteigerung durch Depolarisation eines Membranabschnitts.

Emulgierung
Durchmischung zweier nicht oder nur begrenzt ineinander löslicher Flüssigkeiten. Bei der Emulgierung wird eine Flüssigkeit als disperse Phase (innere Phase) sehr fein und gleichmäßig in der anderen, der Emulsionsflüssigkeit (äußeren Phase), verteilt. Bsp.: Die Emulgierung stellt die Voraussetzung der Fettverdauung dar. Hierbei werden Fette als Nahrungsbestandteile unter Vermittlung von **bipolaren** Molekülen (Emulgatoren, hier: Gallensäuren), die sich in den Phasengrenzen anreichern und dort die Grenzflächenspannung herabsetzen, als kleinste Fetttröpfchen (Mizellen) im Nahrungsbrei gelöst und so dem enzymatischen Abbau zugänglich gemacht.

endokrin
In den Blutkreislauf Stoffe (im engeren Sinne Hormone) absondernd. Bsp.: Hormondrüsen sind endokrine Organe.

Endolymphe
Lymphartige Flüssigkeit in den Hohlräumen des häutigen Labyrinths und der Scala media (Ductus cochlearis, Ductus endolymphaticus) der Schnecke, die durch ihren hohen Kalium- und niedrigen Natriumgehalt in ihrer Zusammensetzung der intrazellulären Flüssigkeit entspricht. Wird von der Stria vascularis gebildet.

Endothel
Das einschichtige Plattenepithel, das die Herzräume, Blut- und Lymphgefäße auskleidet.

Endozytose
Stoffaufnahme in die Zelle durch örtliche Einstülpung der Zellmembran um den aufzunehmenden Stoff; s. a. **Exozytose.**

Endplattenpotenzial
Depolarisation, die sich an der Membran quergestreifter Skelettmuskelfasern unter der **neuromuskulären Endplatte** nach Freisetzung von Acetylcholin aus der präsynaptischen Endigung des α-Motoneurons ausbildet. Das Endplattenpotenzial (EPP) entspricht damit dem exzitatorischen postsynaptischen Potenzial (EPSP) im Nervensystem. Die Depolarisation an der motorischen Endplatte ist allerdings im Gegensatz zum EPSP stets überschwellig, d. h. ausreichend, um die Schwelle für die Bildung von **Aktionspotenzialen** in der Muskelfaser zu erreichen, da unter physiologischen Bedingungen **Transmitter** im Überfluss vorhanden ist.

Energie
Fähigkeit eines Körpers oder Systems, Arbeit zu leisten. Einheit: Joule (J).

grund eines Druckgefälles. Dabei bestimmt die selektive **Permeabilität** der Membran, welche Teilchen durchtreten können und welche nicht. Bsp.: Filtration findet bei der Bildung des Primärharns an der Glomeruluskapillare statt.

Fraktioneller Gasdruck
s. a. **Partialdruck.** Anteil des Drucks eines einzelnen Gases am Gesamtdruck eines Gasgemischs. Bestimmt sich aus dem (prozentualen) Anteil eines Gases am Gemisch und dem Gesamtdruck. Liegen der Luftdruck bei 760 mmHg (1013 hPa) und der Volumenanteil von O_2 in der Luft bei 21 %, so liegt der fraktionelle (oder auch partielle) Druck von O_2 (P_{O2}) bei 159,6 mmHg bzw. 212,7 hPa. Bei nicht trockenen Gasen ist der jeweilige Wasserdampfdruck (bei 37 °C und vollständiger Wasserdampfsättigung: 47 mmHg/60 hPa) vom Gesamtdruck der beteiligten Gase (Luftdruck) zu subtrahieren.

Frank-Starling-Mechanismus
s. **Druck-Volumen-Diagramm.**

Frequenzband
Die Gesamtheit unterschiedlicher Frequenzen innerhalb zweier Frequenzgrenzen.

Führungsgröße
s. **Regelung.**

Füllungsphase
s. **Herzzyklus.**

Fusionsfrequenz
Diejenige Reiz- bzw. Aktionspotenzialfrequenz am α-Motoneuron, die zu einem **Tetanus,** d. h. einer vollständigen Überlagerung von Einzelzuckungen der zugehörigen motorischen Einheit eines quergestreiften Muskels führt, sodass diese eine maximale und stetige Kontraktion ausführt.

Gap Junction
Nexus. Tunnelartige Verbindung zwischen zwei Zellen, die aus der Kopplung zweier den jeweiligen Zellen zugehöriger Teilporen entsteht. Eine Teilpore setzt sich aus der Anordnung sechs gleichartiger Untereinheiten (Connexine) in Form eines Sechsecks (Hexamer) zusammen. s. a. Tight Junction.

Gegenstromprinzip
Technik des Austauschs von Energie (Wärme) oder Molekülen über eine Trennwand oder **semipermeable** Membran zwischen fließenden Medien, die in entgegengesetzter Richtung aneinander vorbeiströmen. Durch den gegensinnigen Flüssigkeitsstrom besteht ein Gradient (Wärme oder Konzentration) über die gesamte Austauschstrecke. Sein Betrag ist an den jeweiligen Abschnitten des Austauschsystems gleichbleibend. Auf diese Weise steht die gesamte Länge des Systems zum Austausch zur Verfügung.

Gibbs-Donnan-Gleichgewicht
Passives Verteilungsgleichgewicht von membrangängigen Ionen aufgrund einer ungleichen Verteilung nichtmembrangängiger geladener Moleküle in zwei **Kompartimenten.** Drei Faktoren bestimmen die Verteilung nach Gibbs-Donnan: eine **semipermeable** Membran, diffusible Ionen und ungleich verteilte nichtdiffusible geladene Moleküle (in der Regel anionische Proteine = **Kolloide**). Enthält ein Kompartiment eine höhere Konzentration an **Kolloiden** als das benachbarte, kommt es zu einer Umverteilung der Kationen zugunsten des Kompartiments mit der höheren Konzentration an Kolloiden und entsprechend zu einer Umverteilung der Anionen zugunsten des Kompartiments mit der geringeren Kolloidkonzentration.

Gleichgewichtspotenzial
Potenzialdifferenz, die sich zwischen 2 Kompartimenten als Folge einer stabilen Ungleichverteilung (Konzentrations**gradient**) eines diffusiblen **Ions** einstellt. Sie wird als elektrische Spannung zwischen diesen **Kompartimenten** angegeben und wirkt dem Konzentrationsgradienten entgegen. Entspricht die elektrische Spannung zwischen zwei Kompartimenten mit unterschiedlichen Ionen dem Gleichgewichtspotenzial eines bestimmten Ions, entsteht kein Nettostrom dieses Ions über die Membran. Die treibende Kraft des Potenzialgradienten gleicht in diesem Fall die entgegengerichtete treibende Kraft des Konzentrationsgradienten aus.

Glucosetransporter
Protein, das unter Ausnutzung des zelleinwärts gerichteten Natriumgradienten Glucose zusammen mit Natrium in die Zelle einschleust. Auf diese Weise kann in der Niere filtrierte Glucose wieder aus dem Primärharn zurückgewonnen werden; s. a. **Kotransport.**

Gonaden
Keimdrüsen (Hoden oder Eierstöcke).

G-Proteine
Guanosintriphosphat(GTP)-bindendes Protein. G-Proteine sind mit Rezeptoren für Hormone oder **Transmitter** assoziiert. Nach Bindung des spezifischen **Liganden** werden G-Proteine aktiviert und zerfallen unter Spaltung des GTP in Guanosindiphosphat (GDP) und anorganisches Phosphat in eine α- und eine βγ-Untereinheit. Die aktive α-Untereinheit ihrerseits kann nun verschiedene Proteine, u. a. **Adenylatcyclase, Guanylatcyclase** oder Phospholipase, hemmen (G_i; i = inhibiting) oder aktivieren (G_s; s = stimulating). Dadurch wird in sog. **Second-Messenger**-Kaskaden eingegriffen, die letztendlich die Aktivität verschiedener Kinasen einstellen und so den Phosphorylierungs- und damit Funktionszustand von Enzymen, Transportproteinen oder Membrankanälen bestimmen.

Gradient
Gefälle einer Kenngröße (Stoffkonzentration, Temperatur, elektrische Spannung) zwischen räumlich definierten Punkten.

Grenzstrang
auch: Truncus sympathicus. Paarig angelegte, parallel zur Wirbelsäule verlaufende und durch Nervenfasern verbundene Kette von Ganglien. Hier findet für den Sympathikus zum Teil die Umschaltung von prä- auf postganglionäre Fasern statt.

Grundumsatz
Energiemenge, die im nüchternen, ruhenden Körper bei Indifferenztemperatur umgesetzt wird. Bei einem 75 kg schweren Erwachsenen liegt der Grundumsatz bei ca. 300 kJ/h. Der Grundumsatz kann durch indirekte (Vorgehen: Bestimmung der CO_2-Produktion und des O_2-Verbrauchs, Ermittlung des Quotienten hieraus = respiratorischer Quotient, daraus folgend Ableitung des kalorischen Äquivalents, das Energiemenge in Bezug auf Sauerstoffverbrauch angibt) oder direkte Kalorimetrie (Bestimmung der Wärmeproduktion) ermittelt werden.

Guanylatcyclase
Enzym, das den Umbau von Guanosintriphosphat (GTP) in zyklisches Guanosinmonophosphat (Cyclo-GMP; cGMP) katalysiert. cGMP dient, wie cAMP, als **Second Messenger** und wirkt über sog. G-Kinasen, die ihrerseits z. B. auf Ca^{2+}-ATPase wirken, deren Funktion die Absenkung der intrazellulären Ca^{2+}-Konzentration ist.

Habituation
Gewöhnung. Die abnehmende Ausprägung einer Verhaltensweise bei wiederholter Anwendung des auslösenden Reizes. Bsp.: Abnahme der Empfindungsintensität bei fortdauernder oder wiederholter Reizeinwirkung gleichbleibender Stärke (s. a. **Adaptation**).

Hagen-Poiseuille-Gesetz
Beschreibt in Analogie zum **Ohm-Gesetz** den Zusammenhang zwischen Durchblutungsstromstärke I, dem Druckgradienten (Δp), dem Gefäßradius r, der Gefäßlänge l und der Blutviskosität η. Hierbei gilt: $I = (\Delta p \times \pi \times r^4)/(8 \times \eta \times l)$.

Haldane-Effekt
Verstärkte CO_2-Bindung des Hämoglobins bei O_2-Entsättigung. Bedingt durch erleichterte Aufnahme von Protonen (aus der Reaktion $CO_2 + H_2O = H^+ + HCO_3^-$) in reduziertem (also negativ geladenem) Hämoglobin.

Hämatokrit
Fraktioneller Anteil korpuskulärer Teilchen am Gesamtblutvolumen. Stimmt im Wesentlichen mit dem prozentualen Anteil von Erythrozyten am Volumen überein.

Hämolyse
Auflösung roter Blutkörperchen, verbunden mit Austritt von Hämoglobin. Ursachen für eine Hämolyse sind eine Immunreaktion oder eine thermische, mechanische, bakteriell- oder chemisch-toxische sowie osmotische Schädigung oder aber angeborene Zelldefekte.

Hapten
Halbantigen, das selbst keine Immunreaktion auslöst, aber für eine spezifische Bindung von Antikörpern verantwortlich ist und diese nach Verbindung mit einem „Schlepper" **(Carrier),** also einem u. U. körpereigenen Protein, eingehen kann.

Helix
Schraubenförmige Anordnung der Polypeptid- oder Polynukleotidketten mit stabilisierenden intermolekularen Disulfid- oder Wasserstoffbrücken als Sekundärstruktur der Eiweißkörper oder Nukleinsäuren. Bsp.: Die DNA-Ketten liegen in helikaler Struktur vor.

Henderson-Hasselbalch-Gleichung
s. **Pufferung.**

Henry-Gauer-Reflex
s. **Vorhofrezeptoren.**

Herzarbeit
Arbeit, die das Herz zur Austreibung des Schlagvolumens aufwenden muss; Einheit: J (Nm). Setzt sich zusammen aus der Summe der Druck-Volumen-Arbeit (also jener Arbeit, die das Schlagvolumen mit dem systolischen Druck austreibt) und der Beschleunigungsarbeit. Die Druck-Volumen-Arbeit lässt sich als Produkt von Druck und Volumen ($N/m^2 \times m^3 = Nm = J$) aus dem **Druck-Volumen-Diagramm** des Herzens ableiten. Die Beschleunigungsarbeit ist definiert als: $0{,}5 \times Mv^2$, wobei M = Masse des Schlagvolumens, v = Geschwindigkeit des Blutstroms mit den Dimensionen $kg \times m^2/s^2 = Nm = J$. Unter Ruhebedingungen beträgt die Beschleunigungsarbeit lediglich 1% der Gesamtarbeit, kann allerdings bei schwerer Muskelarbeit oder bei Arteriosklerose und Verlust der **Windkesselfunktion** stark (auf 25% und mehr) ansteigen.

Herzgeräusche
Pathologische, durch **Auskultation** erfassbare akustische Phänomene, die im Rahmen der Herztätigkeit entstehen und auf Verengungen der Blutflussbahn im Herzen (Stenosen) oder nicht vollständig schließende Klappen (Insuffizienzen) hinweisen. Entsprechend ihrer zeitlichen Zuordnung zum Herzzyklus lassen sie sich in systolische und diastolische Geräusche einteilen. Systolische Geräusche entstehen zumeist durch Stenosen der Taschenklappen oder Insuffizienzen der Vorhofklappen; die Verengung der Strombahn bzw. der retrograde Blutfluss durch nicht vollständig geschlossene Vorhofklappen bedingt verstärkte Turbulenzen und damit hochfrequente Geräusche, die ihr Maximum über den jeweils betroffenen Klappen haben. Diastolische Geräusche sind zumeist durch Insuffizienzen der Taschenklappen und Stenosen der Vorhofklappen bedingt.

Herzinsuffizienz
Akutes oder chronisches Unvermögen des Herzens, den Blutauswurf oder den venösen Rückstrom in ausreichender Weise zu erreichen. Kann unter Belastung (Belastungsinsuffizienz)

oder auch in Ruhe (Ruheinsuffizienz) auftreten. Von den vielen möglichen Ursachen sind vaskuläre Veränderungen (z. B. **Infarkt**) oder eine chronische **Hypertonie** besonders häufig.

Herztöne

Töne, die durch Anspannung des Herzmuskels bzw. durch Schluss der Taschenklappen hervorgerufen und durch **Auskultation** erfasst werden. Im Gegensatz zu **Herzgeräuschen** werden Herztöne in der Regel durch physiologische Ereignisse hervorgerufen. In Zuordnung zum Herzzyklus lassen sich 2 (bei Jugendlichen und Kindern 4) Töne abgrenzen. Der 1. Herzton (hochfrequent) entspricht der Ventrikelanspannung und der dadurch hervorgerufenen Vibration bei Abrundung des Herzmuskels in der Anspannungsphase der Frühsystole. Der 2. Herzton (niederfrequent) entspricht dem Schluss der Aorten- und Pulmonalklappen am Ende der Austreibungsphase (spätsystolisch). Er kann physiologischerweise gespalten sein; wegen des höheren diastolischen Drucks in der Aorta schließt die Aortenklappe in der Regel vor der Pulmonalklappe. Der 3. Herzton (leise, niederfrequent, frühdiastolisch) entsteht durch Ventrikelschwingungen in der Füllungsphase. Der 4. Herzton (leise, niederfrequent, spätdiastolisch) ist bedingt durch die Vorhofkontraktion. 3. und 4. Herzton sind physiologisch bei Kindern und Jugendlichen zu finden und weisen beim Erwachsenen auf pathologische Veränderungen hin (z. B. erhöhter ventrikulärer Füllungsdruck bei Hypertonie).

Herzzeitvolumen

Das pro Zeiteinheit von beiden Kammern des Herzens jeweils ausgeworfene Blutvolumen. Bezieht sich in der Regel auf den Zeitraum von einer Minute (Herzminutenvolumen) und ergibt sich hierbei aus dem Produkt von **Auswurfvolumen** und Herzschlagfrequenz.

Herzzyklus

Die sich rhythmisch wiederholende Herzperiode, die in rechtem und linkem Herzen annähernd gleichförmig ablaufend die regelhafte Abfolge von **Systole** und **Diastole** beschreibt. Sie umfasst die Anspannungs- und Austreibungsphase (Systole; Herzmuskelerregung) sowie daran anschließend die Entspannungs- und Füllungsphase (Diastole). Dazu gehören auch die mit diesen Phasen einhergehenden Druck- und Volumenänderungen der Herzkammern, die im **Druck-Volumen-Diagramm** beschrieben werden. Während der Anspannungsphase steigt der Ventrikeldruck, ausgehend von der **Ruhedehnungskurve,** zunächst ohne Volumenänderung **(isovolumetrisch),** bis der diastolische Druck der Aorta (Herzzyklus des linken Herzens) oder der A. pulmonalis (Herzzyklus des rechten Herzens) erreicht ist. Mit Überschreiten des diastolischen Drucks (aortal physiologisch ca. 80 mmHg) öffnen die Taschenklappen. In der jetzt anschließenden Austreibungsphase kommt es im Rahmen einer **auxobaren** Kontraktion gleichzeitig zum Druckanstieg und zur Volumenreduktion im Ventrikel, das **Auswurfvolumen** (ca. 70 ml) wird in die herznahen Arterien abgegeben. Der Druckanstieg trotz Volumenreduktion ergibt sich aus dem **La-place-Gesetz:** Reduziert sich der Radius eines Gefäßes, so steigt der transmurale Druck. Der maximale, am Ende der Austreibungsphase erreichte Druck entspricht dem systolischen Blutdruck (aortal physiologisch ca. 120 mmHg); im Druck-Volumen-Diagramm wird er durch die Kurve der Unterstützungsmaxima begrenzt. Während der folgenden Entspannungsphase fällt der Ventrikeldruck auf den diastolischen Ventrikeldruck ab (in beiden Ventrikeln ca. 8 mmHg), der auf der Ruhedehnungskurve durch das Ventrikel-Restvolumen (ca. 70 ml) beschrieben ist. In der Füllungsphase schließlich kommt es nach Öffnung der Taschenklappen durch Ventilebenenmechanismus und Kontraktion der Vorhöfe zur Ventrikelfüllung, wobei das enddiastolische Volumen erreicht wird (ca. 140 ml). Hierbei steigt der Druck entlang der Ruhedehnungskurve auf ca. 10–12 mmHg. Im Anschluss kann ein neuer Herzzyklus folgen. Den Phasen des Herzzyklus sind die **Herztöne** und Druckverläufe in den arteriellen Gefäßen zuzuordnen.

Histokompatibilität

Zustand der Verträglichkeit zwischen einem Organismus und körperfremdem Gewebe oder Organen. Hohe Histokompatibilität liegt vor bei völliger oder weitgehender Übereinstimmung der Histokompatibilitätsantigene (d. h. der genetisch vorgegebenen, membran- oder plasmaständigen Strukturen, die eine Immunreaktion auslösen können; s. **Inkompatibilität**).

Homöostase

Erhaltung eines Gleichgewichts- oder Sollzustandes in einem Organismus, einem Organ, einem Gewebe oder einer Zelle in Bezug auf unterschiedliche Kenngrößen wie Temperatur, pH-Wert, Volumen, Elektrolytgehalt durch Regulationsvorgänge.

Homunkulus

„Menschlein". Verzerrte Darstellung des menschlichen Körpers. Bsp.: Projektion der motorischen bzw. somatosensiblen Repräsentation der einzelnen Körperabschnitte auf die Oberfläche der Großhirnrinde im Frontalschnitt.

Hormone

Botenstoffe, die in spezialisierten Zellen oder Geweben (meist endokrinen Drüsen) gebildet werden und über den Blutstrom oder die Extrazellulärflüssigkeit ihre Zielzellen oder Zielorgane erreichen. Bsp.: Cortisol, Insulin und Renin sind **endokrin,** Gastrin und Cholecystokinin **parakrin** wirkende Hormone.

Horopter

Kugelschalenförmige Fläche (bei Betrachtung in einer Ebene: Kreis), auf der/dem gleichzeitig alle Punkte scharf gesehen werden. Innerhalb oder außerhalb dieser Schale/dieses Kreises liegende Punkte werden als gekreuzte bzw. ungekreuzte Doppelbilder wahrgenommen.

humoral

Einer Körperflüssigkeit, im engeren Sinne dem Blut zugehörig.

Hydrolyse
Spaltung einer chemischen Verbindung durch Wasser, wobei die frei werdenden Molekülenden mit den ionischen Bestandteilen von Wasser reagieren.

hydrostatischer Druck
Druck in einem flüssigkeitsgefüllten System, der durch Krafteinwirkung, z. B. die Pumpwirkung des Herzens oder die Schwerkraft, auf dieses System entsteht.

Hyperhydratation
Zustand des Wasserüberschusses des Intra- und/oder Extrazellulärraums eines Organismus. Bsp.: Eine Hyperhydratation kann als Folge einer überhöhten Wasseraufnahme oder einer verminderten Wasserausscheidung auftreten.

Hyperämie
Erhöhte Blutfülle in einem Kreislaufabschnitt. Bezieht sich auf ein Organ oder einen Organabschnitt und damit eine erhöhte Durchblutung des betroffenen Areals (Bsp.: reaktive Hyperämie der Haut nach vorheriger Mangeldurchblutung infolge lokaler Vasodilatation).

Hyperinsulinämie
Erhöhte Insulinkonzentration im Blut. Führt zu Unterzuckerung (Hypoglykämie) mit Symptomen wie Blässe, Schweißausbrüchen, Aufmerksamkeits- und Orientierungsschwierigkeiten und schließlich Bewusstseinsverlust. Der Schwellenwert für die genannten Symptome liegt bei etwa 40 mg/dl Glucose (2,22 mmol/l). Als Ursachen kommen eine Überdosierung von Insulin oder eine erhöhte Insulinproduktion (Inselzelladenom) infrage.

Hyperkapnie
Erhöhter CO_2-Partialdruck im Blut oder Gewebe. Entsteht bei ungenügender CO_2-Abatmung infolge Ateminsuffizienz z. B. bei Asthma bronchiale (obstruktive Erkrankung) oder Lungenfibrose (restriktive Erkrankung). Sofern keine ausreichende Gegenregulation stattfindet, führt die Hyperkapnie zu einer **Azidose.**

Hyperlipidämie
Erhöhung der Triglycerid- und der Cholesterinspiegel im Blut (> 920 mg/dl).

Hyperopie
Weitsichtigkeit.

Hyperplasie
Größenzunahme eines Organs oder Gewebes durch Vermehrung von Parenchymzellen (s. a. **Hypertrophie**).

Hyperpolarisation
Abweichung des Membranpotenzials vom Ruhemembranpotenzial in negative Richtung und damit Vergrößerung der Potenzialdifferenz zwischen Intra- und Extrazellulärraum als Folge einer natürlich oder künstlich herbeigeführten Ladungsumverteilung an der Membran.

Hyperthyreose
Überfunktion der Schilddrüse. Hierbei werden vermehrt Trijodthyronin (T_3) und Thyroxin (T_4) abgegeben. Geht u. a. mit einer Erhöhung des Grundumsatzes und damit verbundenem Gewichtsverlust, Hitzeunverträglichkeit, Schweißausbrüchen, Durchfällen und Herzrasen einher. Anstiege von T_3 und T_4 können durch Überdosierung von Schilddrüsenhormonen, durch eine vermehrte Ausschüttung von thyreoideastimulierendem Hormon (TSH) z. B. bei Hypophysenadenom oder durch ein Adenom der Schilddrüse selbst (hier ist dann TSH erniedrigt) hervorgerufen sein. Transient auch durch Entzündung der Schilddrüse.

Hypertonie/Hypertension
Erhöhung eines Drucks oder einer Spannung über die Norm. Bsp.: die dauerhafte Erhöhung des arteriellen Blutdrucks über den diastolischen Wert von 90 mmHg bzw. über den systolischen Wert von 140 mmHg (1 mmHg = 133,322 Pa).

Hypertriglyzeridämie
Erhöhung der Fettsäurekonzentration im Blut (> 160 mg/dl). Durch Nahrungszufuhr (Fett- oder Zuckeraufnahme; bei gleichzeitigem Lipoproteinlipase-Mangel), bei Einnahme von Kontrazeptiva oder Leberfunktionsstörung auftretend. Erhöht das Risiko für arterielle Verschlusskrankheiten erheblich.

Hypertrophie
Größenzunahme eines Organs oder Gewebes nur durch Zellvergrößerung bei gleichbleibender Zellzahl und -struktur (s. a. **Hyperplasie**). Bsp.: Herzhypertrophie als Anpassung an Mehrbelastung bei Sportlern oder im Rahmen eines chronischen Bluthochdrucks.

Hypnotikum
Schlaf herbeiführende Substanz. Hierzu zählen u. a. Barbiturate und Benzodiazepine. Hypnotika wirken in geringen Mengen sedativ (beruhigend) und in hohen Konzentrationen narkotisch (betäubend). Bei unsachgemäßem Gebrauch können Hypnotika Gewöhnung und Abhängigkeit verursachen.

Hypotonie/Hypotension
Verminderung eines Drucks oder einer Spannung unter die Norm. Bsp.: a) Die dauerhafte Verminderung des arteriellen Blutdrucks unter den diastolischen Wert von 60 mmHg bzw. unter den systolischen Wert von 105 mmHg (1 mmHg = 133,322 Pa). b) Abnahme des Muskeltonus. c) Abnahme des Augeninnendrucks.

Hypotrophie
Unterdurchschnittliche Größenentwicklung eines Organs oder Gewebes. Folge einer Minderbelastung oder Mangelversorgung (s. a. **Atrophie**).

Hypoxie
Sauerstoffmangel (s. **Anoxie**).

Idiosynkrasie
Allergie bzw. Überempfindlichkeitsreaktion oder vorhergegangene Erzeugung einer Immunantwort (Antikörperbildung) durch **Antigen**kontakt.

Ikterus
Gelbsucht. Verursacht durch Einlagerung von Gallenfarbstoffen (v. a. Bilirubin) in Körpergewebe (gut sichtbar in Haut und Skleren). Bedingt durch (1) übermäßige Produktion bei Zerfall roter Blutkörperchen (hämolytischer I.), (2) Leberfunktionsstörung bei Bilirubinabbau und -ausscheidungsstörung infolge enzymatischer Defekte oder bei strukturellen Leberveränderungen oder -fehlbildungen (hepatischer I.), (3) Gallenabflussstörung (cholestatischer I.) z. B. bei Gallensteinen.

Ileus
Lebensbedrohlicher Darmverschluss. Kann u. a. toxisch, entzündlich, mechanisch (Tumor oder Verschlingung) oder ischämisch bedingt sein. Geht u. a. einher mit massiven Unterbauchschmerzen, Abwehrspannung, schwerer Verschlechterung des Allgemeinzustands, fehlenden (toxischer, ischämischer I.) oder abnorm verstärkten Darmgeräuschen (mechanische Verlegung), schließlich Schock.

Immunsystem
Spezialisierte Zellen und Moleküle, die körperfremde Partikel oder Zellen, aber auch geschädigte oder veränderte körpereigene Zellen im Rahmen einer Entzündungsreaktion erkennen, markieren und zerstören. Bestandteile des **humoralen** Immunsystems sind z. B. das Komplementsystem (unspezifisch) und die Antikörper (spezifisch), Bestandteile des zellulären Immunsystems Makrophagen und neutrophile Granulozyten (unspezifisch) sowie T-Lymphozyten (spezifisch).

Impedanz
Frequenzabhängiger elektrischer oder mechanischer Widerstand wechselstromdurchflossener bzw. in Schwingungen versetzter Partikel. Im Stromkreis setzt sich die Impedanz aus Ohm'schen Widerstand und Blindwiderstand (bedingt durch Kapazitäten und Induktivitäten) zusammen. Je höher die Kapazität eines stromdurchflossenen Gegenstands, desto weniger vermögen hochfrequente Wechselströme zu fließen. Bei mechanischen Systemen (z. B. Trommelfell-Gehörknöchelchen-Apparat) werden niedrige Frequenzen ebenfalls besser übertragen als hohe. Hierbei ist die Impedanz proportional zur Massenträgheit und Rückstellkraft des Systems. An die hohe Impedanz besonders schlecht komprimierbarer (= hohe Rückstellkraft) Materialien (z. B. Wasser in Form der Perilymphe im Innenohr) kann man mechanische Systeme daher nur durch entsprechende Druckerhöhung anpassen. Der Gehörknöchelchenapparat im Mittelohr dient dieser Impedanzanpassung. Durch Messungen der Nachgiebigkeit des Trommelfells bei Druckbelastung kann die Impedanz in diesem System direkt gemessen werden (Impedanzaudiometrie).

Infarkt
Durch chronische oder akute Durchblutungseinschränkung bedingter Gewebsuntergang.

in vitro
Wörtl.: „im Glas". Experimentelle Situation, die physiologische oder pathophysiologische Abläufe an einem Modellsystem (Einzelzellen, Gewebekultur, Gewebeschnitt, lebendes Organ) außerhalb eines Gesamtorganismus abbildet.

in vivo
Wörtl.: „im Lebenden". Physiologische oder pathophysiologische Abläufe in einem lebenden Gesamtorganismus.

Indifferenztemperatur
Temperaturbereich innerhalb dessen der unbekleidete, ruhende, liegende Erwachsene sich im thermischen Gleichgewichtszustand befindet, also weder Mechanismen der Wärmegnerierung und -konservierung noch der Wärmeabgabe aktiviert werden. Die Indifferenztemperatur liegt bei ca. 28–31 °C.

Information
Grundgröße, die jedem physikalischen oder chemischen Vorgang zugeordnet werden kann. Negativer dualer Logarithmus der Wahrscheinlichkeit für den Eintritt eines Ereignisses. Einheit: bit. Bsp.: In der deutschen Schriftsprache verfügt der Buchstabe E über den geringsten Informationsgehalt, da die Wahrscheinlichkeit seines Auftretens am höchsten ist. Fehlt der Buchstabe E, sind Texte mühelos verständlich.

inhibitorisches postsynaptisches Potenzial (IPSP)
Hyperpolarisation, die sich an einer Synapse nach Ausschüttung eines hemmenden **Transmitters** ausbildet (z. B. GABA oder Glycin). Verhindert in der Regel die Ausbildung von **Aktionspotenzialen** und setzt so die Erregbarkeit eines Neurons herab.

Inkompatibilität
Unverträglichkeit, fehlende Übereinstimmung. Im engeren Sinne Zustand der gegenseitigen Unverträglichkeit zwischen einem Organismus und einem körperfremden Gewebe oder Organ. Inkompatibilität beruht auf fehlender Übereinstimmung der **Histokompatibilitäts**antigene, sodass durch Immunreaktionen bedingte Abstoßungen ausgelöst werden.

Inositoltriphosphat
Intrazellulärer Zweitbotenstoff **(Second Messenger),** der durch **G-Protein**-gesteuerte Aktivierung von Phospholipase C (PLC) aus membranständigem Phosphoinositoldiphosphat unter Abspaltung von Diacylglycerol (DAG) entsteht. Inositoltriphosphat (IP_3) kann seinerseits Ca^{2+}-Speicher mobilisieren und so eine Erhöhung der intrazellulären Ca^{2+}-Konzentration herbeiführen,

die z. B. weitere Kinasen aktiviert. Dies kann auch über DAG direkt geschehen, wobei DAG zudem über Aktivierung der Phospholipase A_2 die Leukotrien- oder Prostaglandinproduktion anstoßen kann. Insgesamt werden so, wie auch durch **cAMP,** Enzym-, Transportprotein und Ionenkanalaktivitäten gesteuert.

Insuffizienz
Zustand der Leistungseinschränkung eines Organs oder Organsystems. Bsp.: Herzinsuffizienz: verminderte Pumpleistung des Herzens und daraus resultierend Blutrückstau mit Ödembildung, Kurzatmigkeit und allgemeiner Leistungsverminderung.

intrazelluläre Kommunikation
Übermittlung von Signalen zwischen verschiedenen Zellorganellen oder -kompartimenten unter Vermittlung von intrazellulären Botenstoffen **(Second Messenger)** wie **cAMP,** Ca^{2+} etc.

intrinsisch
Innerhalb eines Systems liegend oder seinen Ursprung nehmend; s. a. **extrinsisch.**

Intromissio
Einführung des Penis in die Scheide.

Inzisur
Einschnitt. Bezeichnet die kerbenartige, transiente Minderung des Drucks in der **Druckpulskurve** der Aorta, die mit dem Schluss der Taschenklappen zusammenfällt. Ist bedingt durch den kurzzeitigen Rückfluss des Blutes bei Schluss der Aortenklappe.

Ion
Elektrisch geladenes Teilchen, das aus einem Atom oder Molekül (z. B. Salzen in wässriger Lösung) durch Entzug eines oder mehrerer Elektronen (positives Ion = Kation) oder durch Elektronenzufuhr (negatives Ion = Anion) entsteht.

Ionenaktivität
Größe, die die wirksame Konzentration eines Ions in Lösung beschreibt. Entspricht dem Quotienten aus Löslichkeitskonstante und Konzentration des Ions. Je höher die Konzentration eines Ions, desto geringer erscheint seine relative, auf die Konzentration bezogene „Verfügbarkeit" für chemische oder physikalische Wechselwirkungen. Aus diesem Grunde muss bei der Betrachtung z. B. chemischer Reaktionen die Konzentration durch Einführung eines Faktors (des Aktivitätskoeffizienten) nach unten korrigiert werden. Der Aktivitätskoeffizient ist hierbei maßgeblich von der **Ionenstärke** abhängig.

Ionenstärke
Größe, die die interionischen Wechselwirkungen in Elektrolytlösungen beschreibt. Entspricht der Hälfte der Summe der Produkte aus Konzentration und Wertigkeit der unterschiedlichen Ionen in Lösung. Für schwach verdünnte Lösungen gilt: Je höher die Wertigkeit und/oder Konzentration eines Ions, desto größer sind die interionalen Wechselwirkungen. Dies hat zur Folge, dass die Löslichkeit eines Ions mit der Wertigkeit und Konzentration anderer Ionen in der Lösung steigt.

ionotrop
Auf Ionenkanäle einwirkend. Die Aktivierung ionotroper Rezeptoren führt zu einer direkten Öffnung transmembranaler Ionenkanäle.

Ischämie
Zustand der kritischen Minderdurchblutung oder Blutleere eines Organs oder Gewebes.

isobar
Mit gleichbleibendem Druck. In der Regel bezieht sich der Ausdruck auf eine Kontraktion des Herzmuskels ohne Druckänderung des Ventrikels; s.a **isovolumetrisch** und **Druck-Volumen-Diagramm.**

isometrisch
Mit gleichbleibender Länge. In der Regel bezieht sich der Ausdruck auf eine Kontraktion des Muskels ohne Längenveränderung; s. a. **isotonisch.**

Isophone
Der Schalldruck, der bei unterschiedlichen Schallfrequenzen den gleichen Lautstärkeeindruck hinterlässt. Typischerweise ist dieser Schalldruck bei ca. 4000 Hz am geringsten und steigt sowohl zu niedrigen wie auch zu hohen Frequenzen zum Teil um das Tausendfache an. Damit ist das menschliche Gehör bei ca. 4 kHz (also im Hauptsprachbereich) am schalldruckempfindlichsten.

Isothermen
Bereiche gleicher Temperatur. Auf den Körper bezogen sind hierbei vor allem Körperkern (mit gleichbleibenden 37 °C) und Körperschale (26–36 °C) zu unterscheiden. Während bei kühler Umgebungstemperatur die Körperkerntemperatur lediglich in einem auf Abdomen, Thorax und Kopf beschränkten Bereich gehalten wird, die von Isothermen mit fallenden Temperaturen umgeben sind, dehnt sich der Körperkerntemperaturbereich bei heißer Umgebung fast auf den gesamten Körper aus.

Isotonie
Zustand gleicher oder konstanter Konzentrationen gelöster Teilchen bzw. Ausgleich des **osmotischen Drucks** von Lösungen in getrennten **Kompartimenten.** Bei Isotonie findet keine Nettoverschiebung von Flüssigkeit von einem Kompartiment zum anderen statt. Lösungen mit einer **Osmolarität** von ca. 300 mosmol/l sind isoton mit der Körperflüssigkeit.

isotonisch
Mit gleichbleibender Spannung. In der Regel bezieht sich dieser Ausdruck auf eine Kontraktion und Verkürzung des Mus-

kels bei gleichbleibender Spannung. Tatsächlich sind solche isotonischen Kontraktionen praktisch nur am isolierten Muskel möglich, weil sich bei Bewegung einer Last allein durch sich verändernde Gelenkwinkel die jeweiligen Hebelverhältnisse und damit die nötige Kraft ändern; s. a. **isometrisch.**

Isotop
Bezeichnung für eine Atomart eines chemischen Elements, bei dem zwar die **Ordnungszahl** gleich bleibt, die Anzahl der Neutronen aber – und damit seine Masse – variieren kann. Isotope werden durch Kennzeichnung ihrer Massezahl am chemischen Symbol beschreiben, so z. B. sind ^{12}C, ^{13}C und ^{14}C die Isotope des Kohlenstoffs. Neben stabilen, natürlich vorkommenden Isotopen gibt es auch instabile, natürliche oder künstlich erzeugte Isotope, sog. Radioisotope. Diese zerfallen unter Abgabe radioaktiver Strahlung mit unterschiedlichen Halbwertszeiten, die von Sekunden bis Jahrhunderten variieren können. Praktisch alle chemischen Elemente kommen mit Ausnahme weniger sog. Reinelemente als natürliches Gemisch von Isotopen vor. Für medizinische Einsätze sind insbesondere kurzlebige künstliche Radioisotope von Bedeutung, da sie durch funktionsbedingte Anreicherung in bestimmten Organen dort zu Bildgebungszwecken erfasst werden können. **Szintigraphie** (z. B. zur Darstellung der Jodanreicherung in der Schilddrüse mit ^{123}J oder ^{131}J), **Positronenemissionstomographie** (PET, z. B. zur Darstellung der Hirndurchblutung mit ^{15}O) oder Single-Photon-Emissions-Computertomographie (SPECT, ähnlich wie PET, aber unter Einsatz konventioneller und längerlebiger Gammastrahler) beruhen hierauf. Medizinische Radionuklide werden als längerlebige Nuklide z. B. in Kernreaktoren und als kurzlebige Nuklide in ringförmigen Beschleunigern (Zyklotronen) gewonnen.

isovolumetrisch
Mit gleichbleibendem Volumen. In der Regel bezieht sich der Ausdruck auf eine Kontraktion des Herzmuskels ohne Volumenänderung des Ventrikels; s.a **isobar** und **Druck-Volumen-Diagramm.**

Istwert
s. **Regelung.**

Kalorimetrie
Messung des Energieumsatzes. Entweder als direkte Kalorimetrie durch Messung der Wärmeabgabe z. B. an ein vorgegebenes Volumen Wasser (ungebräuchlich) oder als indirekte Kalorimetrie mit Bestimmung des Sauerstoffverbrauchs und der Kohlendioxidproduktion. Nach Bestimmung des respiratorischen Quotienten (RQ), also des Quotienten CO_2-Volumenabgabe/O_2-Volumenaufnahme, kann auf das Mischungsverhältnis zwischen Kohlenhydraten und Fetten bei der Nahrungsaufnahme rückgeschlossen werden (100% Kohlenhydrate = RQ 1; 100% Fett = RQ 0,71). Abhängig vom RQ entspricht 1 l verbrauchten Sauerstoffs zwischen 4,69 (RQ 0,71) und 5,05 (RQ 1) kcal (kalorisches **Äquivalent**). Somit kann aus dem Sauerstoffverbrauch schließlich auf den Energieverbrauch geschlossen werden.

kalorischer Nystagmus
Durch Durchspülung des Gehörgangs mit warmer Flüssigkeit hervorgerufene unwillkürliche und wiederholte Augenbewegungen, die aus einer Abfolge schneller, ruckartiger und langsamer, kontinuierlicher Bewegungen in Gegenrichtung bestehen (= Nystagmus). Ein Nystagmus tritt normalerweise durch Drehbewegungen (rotatorischer Nystagmus) infolge der Aktivierung des Labyrinths oder als Folgebewegungen des Auges bei bewegter Umgebung (optokinetischer Nystagmus) als Leistung der Okulomotorik auf. In beiden Fällen wird so bei eigener oder relativer Bewegung des Kopfes das Gesichtsfeld so lange als möglich stabilisiert und dann nach einer ruckartigen Rückstellbewegung des Auges neu eingestellt. Beim kalorischen Nystagmus hingegen aktiviert die Wärmeeinwirkung selbst das Labyrinth. Bisher wurde angenommen, dass dies auf eine wärmebedingte Bewegung der Endolymphe durch Dichteveränderung derselben bei Aufwärmung zurückzuführen sei. Da das Phänomen aber auch in der Schwerelosigkeit zu beobachten ist, in der keine gerichtete Bewegung der Endolymphe des horizontalen Bogengangs nach oben (bei zurückgeneigtem Kopf) zu erwarten wäre, muss von einem schwerkraftunabhängigen Mechanismus ausgegangen werden.

kalorisches Äquivalent
s. **Kalorimetrie.**

Katabolismus
Abbaustoffwechsel, Umwandlung von körpereigener Substanz und Nährstoffen unter Energiegewinnung.

Kation
s. **Ion.**

Kinetik
Zeitlicher Verlauf eines Vorgangs.

Koagulation
Übergang eines **kolloidalen** Systems vom Sol- in den Gelzustand mit anschließender Verdichtung durch Flüssigkeitsaustritt. Eine Koagulation kann enzyminduziert (Blutgerinnung) oder chemisch/physikalisch bedingt sein (Elektrolyt- oder Wärmeeinwirkung).

Koeffizient
Multiplikator.

Kohabitation
Beischlaf.

Kolloid
Stoffsystem, bestehend aus Lösungs- bzw. Dispersionsmittel (z. B. Wasser) und osmotisch wirksamen, gleichmäßig gelös-

ten Teilchen und Molekülen von 1–100 nm Durchmesser. Tritt als Sol (Teilchen frei beweglich) oder Gel (Teilchen in unregelmäßigen Gerüsten angeordnet) auf.

kolloidosmotischer Druck
s. **onkotischer Druck.**

Kompartimentierung
a) Funktionelle Abgrenzung von Reaktionsräumen in Zellen (meist als Teil einer Organelle), die Enzyme und Reaktionspartner für einen bestimmten biochemischen Prozess enthalten oder Substanzspeicher sind. b) Stoffabhängige Unterteilung des Körpers in Volumenbereiche (Kompartimente), in denen Substanzen sich homogen verteilen und gleichen pharmakokinetischen Bedingungen unterliegen.

Konditionierung
Verknüpfung eines unbedingten **Reizes** mit einem bedingten, nicht im Reflexbogen wirksamen Reiz. Der bedingte Reiz vermag nach erfolgter Konditionierung die Rolle des unbedingten Reizes zur Auslösung eines **Reflexes** zu übernehmen. Bsp.: gleichzeitige Vorgabe eines den Speichelfluss anregenden Reizes (Nahrungsgeruch) und eines Klingelzeichens. Nach mehrmaliger Kopplung der beiden Reize löst auch allein das Klingelzeichen Speichelfluss aus.

Konduktion
Transport in ruhendem Medium. Bsp.: Wärmeleitung: Übertragung von Wärme von Molekül zu Molekül vor allem in festen oder unbeweglichen Stoffen.

Kontrastverschärfung
Prinzip der Verarbeitung von Signalen vor allem im sensorischen System. Dabei wird ein Merkmal, welches auf ein bestimmtes rezeptives Feld (oder mehrere rezeptive Felder) beschränkt ist, am Rande dieser Felder besonders deutlich wahrgenommen. In Bezug auf den Gesichtssinn scheinen z. B. Kanten dunkler Objekte besonders dunkel, selbst wenn sie objektiv dieselbe Helligkeit aufweisen wie der Rest des Objekts. Gleiches gilt analog für helle Kanten, die besonders hell erscheinen, oder, im Bereich des Farbensehens, z. B. für rote Objekte, die von einem grünen Saum umgeben zu sein scheinen (vor weißem Hintergrund). Diese Kontrastverschärfung wird in der Regel durch eine Umfeldhemmung (s. **laterale Hemmung**) der für die umliegenden rezeptiven Felder verantwortlichen Neurone erreicht. Diese Hemmung fällt dann besonders stark auf, wenn im benachbarten rezeptiven Feld das Merkmal nicht mehr vorliegt, das im betroffenen rezeptiven Feld noch anzutreffen war (z. B. Übergang von dunklen zu hellen Feldern).

Konvektion
Transport in einem (z. B. durch Druckgradienten) bewegten Medium. Bsp.: Mitführung von Stoffen oder Energie in Flüssigkeits- oder Gasströmung, z. B. im Luft- oder Blutstrom (s. **Solvent Drag**).

Konvergenz
a) Prinzip neuronaler Verschaltung, das die Bündelung des Datenflusses von mehreren vorgeschalteten Elementen auf ein nachgeschaltetes Element beschreibt. b) Die Bündelung von Lichtstrahlen als Effekt von Konvexlinsen und Konkavspiegeln. c) Die Annäherung der optischen Achsen beider Augen, d. h. nicht parallele Augenbewegung, bei der Nah**akkommodation.**

Konzentration
Mengenangabe eines gelösten Stoffes pro Volumen oder Masse des Lösungsmittels.

Konzentrierung
Steigerung des Gehalts an gelösten Stoffen in einer Flüssigkeit. Bsp.: Harnkonzentrierung bei Wasserresorption in der Niere.

Körperkern
Bereiche des Körpers, in denen die Körpertemperatur konstant bei 37 °C gehalten wird. Diese umfassen Kopf, Thorax und Abdomen. Abweichungen von der Solltemperatur im Körperkern sind stets pathologisch und können mit Funktionsverlust der lebenswichtigen Organe einhergehen (s. a. **Isothermen**).

Körperschale
Bereiche des Körpers außerhalb des **Körperkerns,** in denen die Temperatur von 37 °C abweichen darf. So schwanken hier die Temperaturen – in Abhängigkeit von der Umgebungstemperatur – zwischen 26 und 36 °C. Die Temperatur in kernfernen Bereichen wie den Händen und Füßen kann zeitweilig auch tiefere Werte annehmen, ohne Schäden zu verursachen (s. a. **Isothermen**).

Korrelation
Wechselbeziehung, Entsprechung, Übereinstimmung. Maß für den Zusammenhang zwischen den entsprechenden Werten zweier Variablen. Bsp.: Generieren zwei Neurone **Aktionspotenziale** mit festem zeitlichem Abstand, zeigt ihre Aktivität eine hohe Korrelation.

Kotransport
Transmembranale Passage eines Stoffes unter Vermittlung eines Transporters **(Carrier).** Dabei wird gleichzeitig und gleichsinnig ein zweiter Stoff transportiert. Der Kotransport ermöglicht den Transport des betroffenen Stoffes gegen einen Konzentrationsgradienten durch Transport des zweiten Stoffes entsprechend dessen Gradienten. Der Kotransport erhält häufig die Elektroneutralität der Zelle durch Transport zweier gegensinnig geladener Stoffe. Bsp.: Na^+-$2Cl^-$-K^+-Transporter der dicken, aufsteigenden Henle-Schleife, Na^+-Cl^--Transporter im distalen Tubulus, Na^+-Glucose-Transporter.

Laplace-Gesetz
Beschreibt die Beziehung zwischen Wandspannung T (also der Kraft, die die Wand einer röhrenförmigen Struktur in Quer-

richtung auseinanderzieht), dem transmuralen Druck p_t (also der Druckdifferenz zwischen Innen- und Außenseite der Röhre oder des Gefäßes), dem Röhrenradius r und der Wanddicke h. Hierbei ist die Wandspannung proportional zu p_t und r und invers proportional zu h: $T = p_t \times r/h$.

laterale Hemmung
Verschaltungsprinzip im Nervensystem. Aktive Neurone hemmen dabei über Aktivierung von hemmenden Interneuronen umliegende Nervenzellen. In einem Netzwerk, das solche gegenseitige Hemmung erlaubt, wird sich jeweils diejenige Zelle durchsetzen, die am aktivsten ist, da die reziprok einwirkende Hemmung der benachbarten Neurone durch deren geringere Aktivität ebenfalls geringer ausfällt. Im sensorischen System führt dies zu einer **Kontrastverschärfung.**

Lautstärkepegel
Maß für die empfundene Lautstärke (Phon). Während der Schalldruckpegel (**Dezibel,** dB) die logarithmische Funktion des Schalldrucks (gemessen in Pa) in Relation zum gerade noch hörbaren Schalldruck bei 1 kHz (Hörschwelle) wiedergibt (dB = 20 log Schalldruck/Hörschwellenschalldruck), ist die Lautstärkeempfindung abhängig von der Frequenz. So ist der Hörsinn am empfindlichsten bei ca. 4 kHz, ein gleich laut empfundener Ton bei 10 Hz hat dabei allerdings einen ca. 1000-fach höheren Schalldruck (s. **Isophone**).

LDL-Rezeptor
Membranständiger Rezeptor für Low-Density-Lipoproteine (LDL; enthalten 80% des Serumcholesterins). Angeborener Mangel dieser Rezeptoren führt zu extrem erhöhtem Cholesterinspiegel im Blut, da Zellen Cholesterin über diesen Rezeptor nicht mehr aufnehmen können.

Leitfähigkeit
a) Die unterschiedliche Eignung von Stoffen für einen Energietransport. b) Die elektrische Leitfähigkeit ist der Kehrwert des elektrischen Widerstands. Einheit: Siemens (S).

Ligand
Substanz, die sich an einen Rezeptor bindet (Botenstoffe, **Transmitter**).

Liquefizierung
Verflüssigung. Übergang der Samenflüssigkeit vom gallertigen in den flüssigen Zustand einige Minuten nach Austritt des Samens.

Löslichkeitsprodukt
Konstantes Produkt der Ionenkonzentration eines gelösten Stoffes in gesättigter Lösung. Die Überschreitung des Löslichkeitsprodukts führt zur Ausfällung des Stoffes.

Lubrikation
Der Erhöhung der intravaginalen Gleitfähigkeit dienender Durchtritt von Flüssigkeit aus dem Kapillarnetz der Scheidenschleimhaut nach sexueller Stimulierung.

Lytika
Substanzen, die an einem **Rezeptor** die Wirkung des eigentlichen **Liganden** durch konkurrierende (kompetitive) Besetzung der Ligandenbindungsstelle oder durch funktionsbehindernde Interaktion mit dem Rezeptor verhindern.

Magnetresonanztomographie
MRT. Bildgebendes Verfahren, bei dem durch ein starkes Magnetfeld Protonen an diesem Feld ausgerichtet werden. Protonen haben die Eigenschaft, sich ähnlich einem Kreisel um die eigene Achse zu drehen. Da sie selbst leicht magnetisch wirken, entsteht aus dieser Drehung (Kernspin) ein Magnetfeld. Normalerweise lässt sich dies jedoch nicht erfassen, weil die Drehachsen der Protonen ungeordnet sind und sich damit die verschiedenen Magnetfelder in ihrer Gesamtwirkung aufheben. Unter dem Einfluss eines starken Magnetfeldes allerdings lassen sich die Spin-Achsen in dessen Längsrichtung ausrichten. Dabei halten sie sich nicht ganz stabil in dieser Achse, sondern wackeln leicht beim Drehen. Die Frequenz, mit der sie wackeln (Präzessions-Winkelgeschwindigkeit), stellt die Resonanzfrequenz der Protonen dar (Larmor-Frequenz). Sie ist abhängig von der Magnetfeldstärke. Setzt man die Protonen nun einer Radiofrequenzstrahlung im Bereich der Larmor-Frequenz, also ihrer Resonanzfrequenz, aus, verstärkt sich das Wackeln, und schließlich springen weniger energiereiche Kerne in einen energiereicheren Zustand um, indem sie nunmehr nicht nur um die Längs-, sondern zum Teil um die Querrichtung präzedieren (Klappung um 90°) oder sich gar um 180° klappen. Damit bildet sich durch die Kerndrehung nicht nur in Längs-, sondern auch in Querrichtung ein Magnetfeld aus. Nach Abschalten der Radiofrequenzeinstrahlung relaxieren die „erregten" Kerne in exponentieller Weise wieder, d. h., sie fallen auf ein niedriges Energieniveau und orientieren sich wieder in Längsrichtung des künstlichen Magnetfeldes. Die Veränderung des spininduzierten Magnetfeldes in Längsrichtung (T1, Wiederanstieg) und in Querrichtung (T2, Abnahme) kann nunmehr über Spulen gemessen werden. Charakteristischerweise ist die Relaxierungszeit von T1 stets ≥ T2. Dadurch, dass unterschiedliche Gewebetypen verschieden viel Wasser (Protonen) enthalten, können sie voneinander abgegrenzt werden, wobei Längs- (T1) und Quermagnetisierungszeiten (T2) ebenfalls von der Gewebeart abhängen und man so jeweils eher T1- oder T2-Gewichtungen betrachtet.

Malabsorption
Aufnahmefunktionsstörung im Magen-Darm-Trakt. Durch die gestörte Resorption von Nahrungsbestandteilen kommt es zu Mangelerscheinungen wie Gewichtsverlusten, Haut- und Schleimhautveränderungen und Anämie sowie zu Durchfällen. Meist hervorgerufen durch Transportstörungen für bestimmte

Moleküle wie Kohlenhydrate, bestimmte Aminosäuren oder wasserlösliche Vitamine, durch Zottenschädigung im Dünndarm, Verengungen, Fisteln, durch Infektionen oder Autoimmunprozesse sowie Gefäßschädigung im Bereich des Darms.

Maldigestion
Verdauungsstörung im Magen-Darm-Trakt. Wie bei **Malabsorption** kann es auch bei Maldigestion zu Mangelerscheinungen kommen, da wichtige Nahrungsbestandteile nicht enzymatisch aufgeschlossen werden können. Häufige Ursachen sind neben iatrogen bedingten Veränderungen (Magen-, Gallenresektion mit allgemeinen Störungen der Verdauung bei unzureichender Enzymaktivierung oder fehlerhafter Fettverdauung) vor allem Störungen der Leber- oder Pankreasfunktion.

Massenwirkungsgesetz
Gesetz über den Verlauf umkehrbarer chemischer Reaktionen. Danach herrscht zwischen Ausgangs- und Reaktionsprodukten ein Gleichgewichtszustand, der sich nach Verschiebung der Konzentration der Produkte jeweils neu einstellt. Hierbei gilt, dass $C \times D/A \times B$ = konstant ist, wobei A und B die Ausgangs- und C sowie D die Reaktionsprodukte darstellen.

Mechanorezeptor
Sinnesrezeptoren, die auf mechanische Verformung reagieren und diesen Reiz in elektrische Spannungsänderung umsetzen (s. a. **Transducer**). Darunter fallen propriozeptive Modalitäten wie Längen- und Kraftmessung (durch Muskelspindeln und Golgi-Sehnenorgane), die Erfassung der Gelenkdehnung, aber auch die Tonhöhenbestimmung und Beschleunigungsmessung (in Schnecke und Labyrinth) sowie, im engeren Sinne, die Druck-, Berührungs- und Vibrationsempfindung der Haut.

Membranpotenzial
Der Spannungsunterschied an biologischen Membranen; physiologisch das bioelektrische **Potenzial** an Biomembranen, das entsteht, weil die Ladungsträger beidseits der Zellmembran asymmetrisch verteilt sind. Hierdurch baut sich ein Gradient auf, der infolge der Teildurchlässigkeit der Membran für Kalium einen Kaliumstrom bedingt. In Anlehnung an das **Ohm'sche Gesetz** fällt beim Fluss dieses Stroms über den Widerstand der Membran eine Spannung ab.

Menge
Stoffmenge, Masse oder Anzahl der Teilchen oder Moleküle eines Stoffes. Einheit: mol = 6×10^{23} Teilchen.

metabotrop
Auf den Stoffwechsel (der Zelle) einwirkend. Die Aktivierung metabotroper Rezeptoren führt nicht zu einer direkten Öffnung eines Ionenkanals in der Zellmembran, sondern zur Aktivierung von Second Messengern, in der Regel unter Vermittlung von G-Proteinen.

Mimetika
Substanzen, die an einem Rezeptor eine dem eigentlichen **Liganden** gleichartige Wirkung durch Interaktion mit dem **Rezeptor** selbst oder durch Blockade des Abbaus oder der Wiederaufnahme des Liganden entfalten.

Mizellen
Molekülaggregate, deren hydrophile Seiten nach außen und deren hydrophobe Seiten nach innen gerichtet sind.

Modalität
Gesamtheit der von einem Sinnesorgan vermittelten – untereinander nicht vergleichbaren – Empfindungen (Gesamtheit der Sinnesqualitäten).

Modul
a) Eigenständig arbeitende Funktionseinheit zur Erfassung und Weiterverarbeitung von Signalen. b) Säulenartig gruppierter, funktionell zusammengehöriger und in eine gleichartige Aufgabenbearbeitung eingebundener Neuronenverband der Großhirnrinde.

monomodal
Eigenschaft eines Sinnesrezeptors, ausschließlich auf eine bestimmte Reizform anzusprechen.

monophasisch
a) In einer Phase, d. h. ohne Wechsel oder Gegenregulation, ablaufend. b) Vom Ausgangswert in eine Richtung (über oder unter den Ausgangswert) abweichend. Bsp.: monophasisches Aktionspotenzial: Spannungsveränderung in eine Richtung bei monopolarer extrazellulärer Ableitung der Hauptkomponente des Aktionspotenzials mit differenter Elektrode auf dem Nerv oder Muskel und indifferenter Elektrode nerv- oder muskelfern.

Motilität
Bewegungsvermögen. Im engeren Sinne: a) Die unwillkürlichen Bewegungsvorgänge verschiedener Organe (z. B. des Magens). b) Beweglichkeit als Funktion der Skelettmuskulatur.

motorische Einheit
Motoneuron, dessen afferente Fasern und von ihnen versorgte Muskelfasern. Je nach Grad der Aufzweigung dieser Fasern können motorische Einheiten einzelne oder hunderte Muskelfasern umfassen.

Muskelpumpe
Mechanismus des venösen Blutstroms zum Herzen, der durch Kontraktionen der Skelettmuskulatur aufrechterhalten wird. Anspannung der Muskulatur führt in den im selben faszienbegrenzten Kompartiment verlaufenden venösen Gefäßen zur Druckerhöhung und zu anterogradem Blutstrom. Ein retrograder Strom wird durch Venenklappen verhindert.

myogen
Auf die Muskulatur bezogen.

Myopie
Kurzsichtigkeit.

Na^+/Ca^{2+}-Austauscher
Membranprotein, das unter Ausnutzung der potenziellen Energie des einwärts gerichteten Natriumgradienten Calcium aus der Zelle schaffen kann (s. a. **Countertransport**)

Na^+-K^+-Pumpe
Ubiquitär vorkommendes membranständiges Protein, das gegen einen elektrochemischen Gradienten und unter Verbrauch von Energie Natriumionen aus der Zelle in den Extrazellulärraum und Kaliumionen aus diesem in die Zelle transportiert.

Nachpotenzial
Membranpotenzialverschiebung in hyper- oder depolarisierende Richtung, die einem **Aktionspotenzial** folgt. Ein Nachpotenzial ist Folge einer transienten **Permeabilitäts**erhöhung der Membran insbesondere für Kalium-, Calcium- und Chloridionen, die die Aktionspotenzialdauer und -frequenz beeinflussen kann.

Natriurese
Ausscheidung von Natriumionen über den Harn.

Nekrose
Gewebeuntergang. Eine Nekrose kann aus einer schweren örtlichen Stoffwechselstörung (z. B. Sauerstoffmangel) oder aus der Einwirkung chemischer, physikalischer oder bakterieller Noxen resultieren. Bsp.: Herzinfarkt: Nach lokalem schwerem Sauerstoffmangel sterben im betroffenen Bereich des Herzmuskels Muskelzellen ab, und es bildet sich eine Nekrose.

neuromuskuläre Endplatte
Für die Übertragung der Erregung vom α-Motoneuron auf die Muskelfaser verantwortliche Struktur. Besteht aus mehreren präsynaptischen Endigungen des Motoneurons (enthalten u. a. den **Transmitter Acetylcholin**) und den subsynaptischen Falten, die Acetylcholinrezeptoren tragen. Die Endplatte stellt im motorischen System die analoge Struktur zur Synapse im Nervensystem dar.

Noxe
Schädigende physikalische oder chemische Einwirkung (z. B. Hitze, Druck, Säure) auf einen Organismus, ein Organ, ein Gewebe oder eine Zelle.

Ödem
Pathologische Wasseransammlung im Gewebe. Entsteht durch ein Missverhältnis zwischen **onkotischem** und **hydrostatischem** Druck, sodass Wasser aus Gefäßen abgepresst wird bzw. durch Proteinmangel nicht darin gehalten werden kann. Auch durch Lymphabflussstörung möglich.

Ohm'sches Gesetz
Beziehung zwischen Stromstärke (I), treibender Kraft, z. B. Spannung (U) oder Druck (P), und Widerstand (R). Die Stromstärke ist gleich dem Quotienten aus treibender Kraft (z. B. U) und Widerstand: $I = U/R$.

Onkogene
a) Gensequenzen, die zur Synthese von Eiweißen führen, die ihrerseits eine maligne Entartung **(Transformation)** der Wirtszelle bewirken. b) Protoonkogen: Gensequenzen in normalen Zellen, die einem Onkogen weitgehend gleichen und durch Mutation oder Überexpression eine maligne Transformation von Zellen bewirken können.

onkotischer Druck
Druckdifferenz zwischen zwei – durch eine Membran voneinander getrennten – Kompartimenten. Die Membran ist dabei für Wasser und **Ionen,** nicht aber für Proteine **(Kolloide)** durchlässig. Der onkotische Druck wird hervorgerufen durch den unterschiedlichen Gehalt an Kolloiden **(kolloidosmotischer Druck).** Einheit: Pascal (Pa). Nicht diffundierbare Proteine bewirken eine Diffusion von Flüssigkeit in das kolloidreichere Kompartiment bis zum Ausgleich der Konzentration gelöster Teilchen oder bis zum Ausgleich des onkotischen und des auswärts gerichteten hydrostatischen Drucks. Bsp.: An Kapillaren übersteigt der hydrostatische Druck im Gefäß (Blutdruck) den Gewebedruck außerhalb des Gefäßes. Daher werden Wasser und darin gelöste, durch die Kapillarwände diffundierbare Teilchen aus dem Blut in den Extrazellulärraum abgepresst und ein überschießender Anteil als Lymphe dem Kreislaufsystem wieder zugeführt. Die Flüssigkeit wird allerdings nicht vollständig abgepresst, da die in der Kapillare verbleibenden nicht diffundierbaren Proteine einen onkotisch bedingten „Sog" aufbauen, der dem hydrostatischen Druck entgegenwirkt und so Wasser zurückhält. Bei einem überhöhten hydrostatischen Druck gelangt zu viel Wasser in den Extrazellulärraum. Bei Proteinmangel wird zu wenig Wasser im Gefäßsystem zurückgehalten. In beiden Fällen kommt es zu **Ödem**bildung.

Ontogenese
Entwicklung eines Organismus vom befruchteten Ei bis zum Abschluss von Wachstum und Differenzierung.

Opsonierung
Erleichterung der **Phagozytose** von Fremdkörpern durch Anlagerung von Immunglobulinen oder Faktoren des Komplementsystems an den Fremdkörper.

Ordnungszahl
Kernladungszahl. Zahl der Protonen im Atomkern eines Elements, die auch seine Stellung im Periodensystem bestimmt.

Orthostase
Aufrechte Körperhaltung bzw. der Übergang in die aufrechte Körperhaltung.

Osmolalität
Maß der osmotisch wirksamen Konzentration als molare Menge gelöster Teilchen pro Masse Lösungsmittel. Einheit: osmol/kg.

Osmolarität
Maß der osmotisch wirksamen Konzentration, bezogen auf die Volumeneinheit einer Lösung. Bei Nichtelektrolyten ist die Osmolarität mit der molaren Konzentration identisch, bei dissoziierten Stoffen entspricht sie dem Produkt aus molarer Konzentration und Anzahl der Ionen pro Mol des gelösten Stoffes. Einheit: osmol/l.

Osmose
Diffusion einer Flüssigkeit durch eine **semipermeable** Membran. Osmose gleicht die Konzentrationsunterschiede gelöster nichtdiffusibler Teilchen auf beiden Seiten aus.

osmotischer Druck
Druckdifferenz zwischen zwei durch eine **semipermeable** Membran voneinander getrennten Kompartimenten. Wird hervorgerufen durch den unterschiedlichen Gehalt an gelösten Substanzen. Dabei ist die Membran für das Lösungsmittel, nicht aber für gelöste Substanzen durchlässig. Einheit: Pascal (Pa) = Newton (N)/m^2.

Osteomalazie
Unzureichende Mineralisierung der Knochensubstanz. Bsp.: Eine Osteomalazie kann bei Calcitriolmangel auftreten.

Osteoporose
Verminderung des Knochengewebes ohne Veränderung der Gesamtform des Knochens. Bsp.: Altersosteoporose und Steroidosteoporose fallen im Röntgenbild durch verminderte Knochendichte auf und sind oft Ursache spontaner Knochenbrüche.

oxidative Phosphorylierung
Bildung von Adenosintriphosphat (ATP) über mitochondriale Oxidation von Wasserstoff aus der Glykolyse und dem Citratzyklus.

para- und transzellulärer Transport
Transepitheliale Passage von Stoffen entweder über die Zwischenräume der Epithelzellen (parazellulärer Transport) oder durch die Epithelzellen hindurch **(transzellulärer Transport).** Parazellulärer Transport erfolgt grundsätzlich passiv über **Diffusion, Osmose** oder Mitführung im Flüssigkeitsstrom (**Konvektion, Solvent Drag**). Transzellulärer Transport erfolgt als aktiver oder passiver Transport.

parakrin
In den Extrazellulärraum Botenstoffe absondernd, die – im Gegensatz zur **auto-** und **endokrinen** Absonderung – nur auf benachbarte Zellen des gleichen Organs einwirken. Der Blutweg wird nicht eingeschaltet.

Partialdruck
Anteiliger Druck eines Gases am Gesamtdruck eines Gasgemischs. Einheit: Pascal (Pa).

passiver Transport
Stofftransport ohne Energieverbrauch. Im engeren Sinn transmembranaler oder -epithelialer Transport durch **Diffusion, Osmose** oder **Konvektion.**

Patch-Clamp-Technik
Elektrophysiologische Messmethode, bei der Strom oder Spannung über Mikropipetten gemessen wird, die durch Ansaugen der Zellmembran einen extrem hohen Leckwiderstand aufzubauen erlauben. Dabei wird zunächst der der Pipettenöffnung anliegende Membranfleck („patch") einer Messung zugänglich („cell-attached"-Modus). Ein kurzes weiteres Ansaugen bewirkt, dass dieser Membranfleck zerreißt, ohne dass die Zelle abreißt; so kann man die elektrische Aktivität der ganzen Zelle messen („whole-cell"-Modus). Zieht man nun die Pipette zurück, kann ein Membranfleck herausgezogen werden, dessen Außenseite nach außen weist („outside-out"-Modus). Wird die Pipette vor dem Durchbruch in die Zelle zurückgezogen, weist die Membraninnenseite des Membranfleckens nach außen („inside-out"-Modus). Durch den relativ großen Pipettendurchmesser und den sehr hohen Leckwiderstand, der nur einen extrem geringen Stromfluss zwischen Membran und Pipette erlaubt, können die Membranflecken oder die gesamte Zelle durch Strominjektion auf vorgegebene Spannungen festgesetzt oder „geklemmt" werden („voltage clamp"), sodass nunmehr Stromflüsse bis auf Einzelkanalniveau herunter gemessen und aufgelöst werden können.

Perkussion
Diagnostisches Verfahren der Organ- und Gewebeuntersuchung durch Klopfschall. Je nach Gewebekonsistenz und Organbeschaffenheit (hart/weich, gas-/flüssigkeitsgefüllt) fällt das Klopfgeräusch heller oder dumpfer aus.

Permeabilität
Durchlässigkeit einer porösen Barriere (Plasmamembran, Epithel, Endothel) für Stoffe. Einheit: m/s. Für das Ausmaß der Permeabilität sind Poren- und Teilchengröße, Membrandicke sowie die Dichte und Verteilung elektrischer Ladungen der Membran und der durchtretenden Teilchen ausschlaggebend (s. a. **Filtration**).

Pertussistoxin
Peptid des Keuchhustenerregers Bordetella pertussis. Es bewirkt eine permanente Aktivierung verschiedener **G-Proteine.**

Phagozytose
Aktive Aufnahme von Partikeln in das Innere einer Zelle. Sie dient der Beseitigung und Zerstörung von Fremdkörpern oder der Nahrungszufuhr.

Phantom
a) Trugbild. b) Fehlender Körperteil, der als noch vorhanden erlebt wird und in den beim Phantomschmerz Schmerzempfindungen projiziert werden können.

Phobie
Zwanghafte, übersteigerte und nicht rationell begründbare Angst vor Situationen oder Gegenständen bzw. Lebewesen. Wider bessere Einsicht empfinden die Betroffenen erhebliche Abneigung, Panik oder gar Todesangst, wenn sie mit der entsprechenden Situation (enger Raum: Klaustrophobie; weite, leere Flächen: Agoraphobie) oder dem Gegenstand oder Lebewesen (Spinnen: Arachnophobie) konfrontiert werden.

Phonokardiogramm
Erfassung der Herztöne und -geräusche im Verlauf des Herzzyklus durch ein Mikrophon. s. **Auskultation**

pH-Wert
Negativer dekadischer Logarithmus der molaren Konzentration von Wasserstoffionen (Protonen) in einer Flüssigkeit.

Phylogenese
Stammesgeschichtliche Entwicklung. Auftreten neuer Arten und Stämme aus entwicklungsgeschichtlich älteren.

pK-Wert
Negativer dekadischer Logarithmus der Dissoziationskonstante K in Puffersystemen (s. **Pufferung**). Der pK-Wert gibt jenen pH-Wert an, bei dem je 50 % einer Säure (oder Base) dissoziiert vorliegen.

Polarisation
a) Zu einer ungleichen Verteilung führende Verschiebung positiver und negativer Ladungsträger in einem Medium. Bsp.: das **Membranpotenzial** bei asymmetrischer Verteilung von Ladungsträgern beidseits der Membran. Es ist einerseits das Resultat der unterschiedlichen Membran**permeabilität** für verschiedene **Ionen** und andererseits die Folge des unterschiedlichen Transports dieser Ionen. b) Die auf Doppelbrechung, Reflexion, Streuung und/oder Dichroismus beruhende „Umformung" des natürlichen Lichts in ein nur noch in einer Ebene (senkrecht zur Fortpflanzungsrichtung) schwingendes Licht durch Polarisatoren bzw. durch spezifische Drehung. c) Die „gerichtete" Nidation der Blastozyste, bei der sich der embryonale Pol der Uterusschleimhaut anlegt.

Polarität
a) Elektrische Ladungsverteilung. b) Räumliche Ausrichtung von Zellen oder Zellverbänden an Gewebegrenzen oder Hohlorganwänden entsprechend ihrer Funktion. Die Funktionsspezialisierung unterschiedlicher Zellabschnitte z. B. in Resorptions- und Abgabeaufgaben an das Blut bringt eine unterschiedliche Ausstattung von Pumpen, **Carriern** usw. der verschiedenen Membranabschnitte mit sich. Bsp.: Die Tubulusepithelzellen der Niere sind so orientiert, dass sie an der tubulären Seite **Gradienten** u. a. für Elektrolyt- und Wassertransport schaffen und auf der Gegenseite Elektrolyte und Wasser an das Kapillarsystem abgeben können.

polymodal
Eigenschaft eines Sinnesrezeptors, auf mehrere verschiedene Reizformen anzusprechen.

Positronenemissionstomographie
PET. Bildgebendes Verfahren, bei dem die bei Positronenzerfall auftretende Abgabe von Photonen zur Untersuchung u. a. von Durchblutung und Stoffwechselvorgängen im Gehirn genutzt wird. Positronen entstehen bei Umwandlung von Protonen in Neutronen. Als Antiteilchen können sie nicht bestehen und zerstrahlen mit Elektronen unter Abgabe zweier Photonen. Diagnostisch eingesetzte Positronenstrahler sind u. a. $^{15}O_2$, ^{11}C, ^{18}F. Aufgrund ihrer Kurzlebigkeit müssen Zyklotronen am Untersuchungsort zu ihrer Herstellung bereitstehen.

Potenzfunktion
Funktion, bei der der Ergebniswert (y) sich aus der n-fachen Multiplikation des Ausgangswerts (x) ergibt: $y = x^n$.

Potenzial
a) Größe für die Energie eines Körpers in einem Kraftfeld. b) An biologischen Strukturen auftretendes elektrisches Potenzial. Einheit: Volt [V]. Bsp.: **Membranpotenzial** (s. **Polarisation** und **Potenzialdifferenz**).

Potenzialdifferenz
Unterschied zwischen den elektrischen Potenzialen zweier Kompartimente. Wird als elektrische Spannung ausgedrückt.

Preload
Vorlast. Volumenbelastung des Herzens, die sich aus dem venösen Rückfluss aus der Peripherie (rechtes Herz) und der Lunge (linkes Herz) ergibt; s. a. **Afterload.**

Presbyopie
Alterssichtigkeit; Einschränkung der Nahakkommodation in höherem Lebensalter. Durch den mit dem Alter zunehmenden **Elastizitäts**verlust der Linse kugelt sie sich auch bei Kontraktion des M. ciliaris nicht mehr ausreichend ab. Ihre Brechkraft kann nicht mehr erhöht werden, und die **Akkommodations**fähigkeit nimmt ab.

Pressosensoren
Druckrezeptoren. Sensoren zur Aufnahme des arteriellen Blutdrucks v. a. in Aortenbogen und Sinus caroticus. Afferenzen

verlaufen über N. vagus und N. glossopharyngeus zum Kreislaufzentrum der Medulla oblongata. Blutdrucksteigerung und damit verbundene Dehnung der Gefäße führt regulatorisch zur Dämpfung der Aktivität des Sympathikus und Aktivierung des Parasympathikus.

Projektion
a) Optische Wiedergabe einer Vorlage auf einen Bildschirm. b) Lokalisierung einer Empfindung im Raum, auf dem und/oder im Körper. c) Fortleitung nervöser Impulse über entsprechende Projektionsbahnen zum zuständigen Projektionsfeld in der Hirnrinde.

Proliferation
Vermehrung von Gewebe. Bsp.: Die Proliferation findet meist im Rahmen einer Entzündung, einer Wundheilung oder bei zyklischen Auf- und Abbauvorgängen (z. B. am Endometrium) statt.

Proportional-Empfindlichkeit
Abhängigkeit der Intensität eines Prozesses von der absoluten Änderungsgröße. Sie ist unabhängig von der Änderungsgeschwindigkeit eines vorgeschalteten Prozesses. Die Antwort eines Sinnesrezeptors fällt bei Proportional-Empfindlichkeit umso stärker aus, je stärker der Reiz einwirkt. Sie bleibt bei fortdauernder Reizeinwirkung konstanter Stärke unverändert; s. a. **Differenzial-Empfindlichkeit.**

Proteinkinase A
Protein, das die **Phosphorylierung** anderer Proteine bewirkt. Wird u. a. durch **Cyclo-AMP** aktiviert.

protektiv
Schützend.

Pufferung
Konstanthaltung der Konzentration einer gelösten Substanz nach Reaktionsänderungen der betreffenden Substanz. Bsp.: a) Die Verminderung der Konzentration freier H^+-Ionen (Protonen) durch Anlagerung an den alkalischen Partner eines protonenaufnehmenden wie -spendenden Molekülpaares (Puffersystem) bei Protonenüberschuss. Die Erhöhung der Konzentration freier Protonen durch Abgabe vom sauren Partner bei Protonenmangel. Der resultierende pH wird dabei nach der Henderson-Hasselbalch-Gleichung bestimmt: $pH = pK \times \log([A^-]/[AH])$. b) Die Verminderung der Konzentration von K^+-Ionen im Extrazellulärraum des ZNS nach lokaler Erhöhung der K^+-Konzentration über das Normalmaß durch Aufnahme in Zellen, v. a. Gliazellen. Es erfolgt eine Umverteilung von K^+ in Regionen mit normaler extrazellulärer K^+-Konzentration (Spatial Buffering).

Pyrogene
a) Endogene Pyrogene: aus Leukozyten freigesetzte Substanzen, die unter Vermittlung von Prostaglandinen zu einer schnellen Fieberreaktion führen. b) Exogene Pyrogene: hitzebeständige, dialysierbare Oligo-, Poly- und Lipopolysaccharide oder Polypeptide, die aus apathogenen und pathogenen Bakterien stammen. Sie führen in der Blutbahn über Leukozytenaktivierung und Ausschüttung endogener Pyrogene zu einem Temperaturanstieg.

Querdisparation
s. **Disparation.**

Radioisotop
s. **Isotop.**

Reflex
Unbewusste und automatisch ablaufende Reaktion eines Organsystems auf einen **Reiz.** Der Reflex wird innerhalb eines Reflexbogens ausgeführt. Hierbei nimmt ein **Rezeptor** den Reiz auf und wandelt ihn in **Membranpotenzial**änderungen um (s. **Transduktion**). Diese Membranpotenzialänderungen führen entweder direkt (primärer Rezeptor) oder nach Ausschüttung eines **Transmitters** an der nachgeschalteten Nervenzelle zur Ausbildung von **Aktionspotenzialen.** Diese werden über Nervenzellfortsätze unmittelbar (monosynaptischer Reflex) oder über weitere zwischengeschaltete Nervenzellen (polysynaptischer Reflex) auf eine dem **Effektor** vorgeschaltete **Synapse** weitergeleitet. Hier führt die abermalige Ausschüttung eines Transmitters zur Reaktion des Effektors (Muskelkontraktion, Drüsenentleerung).

Refraktärität
Zustand der vorübergehenden Unerregbarkeit nach erfolgter Erregung. Bsp.: An Neuronen ist die Refraktärität bestimmt durch die Phase der Inaktivierung von Natriumkanälen und der überdauernden Aktivierung von Kaliumkanälen nach Generierung eines **Aktionspotenzials.**

Regelung
Fähigkeit eines Systems, den Istwert (Regelgröße) eines Prozesses dem Sollwert (Führungsgröße) trotz Einwirkung von Störungen (Störgrößen) anzugleichen. Der Regelkreis erfordert neben der Vorgabe einer Führungsgröße ein Messglied zur Erfassung der Regelgröße (Regler), der die Abweichung von der Führungsgröße registriert, sowie ein Stellglied, das durch den Regler gesteuert wird und auf den laufenden Prozess einwirkt. Das hemmende Rückwirken (negative **Rückkoppelung**) des Produkts eines Prozesses auf den laufenden Prozess ist Hauptcharakteristikum eines Regelkreises. In einigen Fällen, z. B. der Hormonregulation, findet auch eine positive Rückkoppelung statt.

Regulation
Steuerung von Abläufen in biologischen Systemen (s. a. **Regelung**). Die Regulation über Regelkreise dient der Erhaltung der **Homöostase** oder der Anpassung und Koordination unterschiedlicher Abläufe. Bsp.: Der Blutdruck wird durch Regulati-

on innerhalb bestimmter Grenzen der jeweiligen Belastungssituation des Organismus angepasst.

Reiz
Jeder äußere Einfluss, der in der Lage ist, eine erregbare Struktur bis zur Membranschwelle zu depolarisieren, wird als Reiz bezeichnet. Von einem adäquaten Reiz spricht man, wenn Reiz- und Empfindungsqualität übereinstimmen. Licht stellt einen adäquaten Reiz für Fotorezeptoren dar, ein Faustschlag als mechanischer Reiz nicht (auch wenn dadurch Lichtempfindungen ausgelöst werden können).

Relaxation
Entspannung. a) Erschlaffung kontraktiler oder dehnbarer Gewebe. Bsp.: die resorptive Relaxation bei Hohlorganen als Reaktion auf Wanddehnung (Magen, Harnblase). Sie erlaubt eine Füllung ohne Druckerhöhung. b) Künstlich herbeigeführte Relaxation der Muskulatur durch Muskelrelaxanzien wie Curare (nichtdepolarisierend) oder Pyridostigmin (depolarisierend).

Repolarisation
Rückkehr des Membranpotenzials zum Ruhewert, in der Regel nach vorausgegangener Depolarisation.

Reproduktion
Fortpflanzung.

Respiratorischer Quotient
s. **Kalorimetrie.**

Restitutio ad integrum
Vollständige, auch funktionelle Wiederherstellung und Heilung.

Retinotopie
Codierung im visuellen System, geordnet nach der Netzhautgeometrie. Bsp.: Benachbarte Orte der Netzhaut werden im Corpus geniculatum laterale und in der Sehrinde benachbart abgebildet.

retrograd
Rückwärtig gerichtet. Eine r. **Amnesie** bezeichnet eine Erinnerungslücke, die den vor dem amnesieauslösenden Ereignis liegenden Zeitraum umfasst. Ein r. Transport beschreibt eine von der Peripherie zum Zellkörper gerichtete Stoffbewegung bzw. eine der physiologischen Strömungsrichtung entgegengesetzte Flüssigkeitsbewegung.

Reynold-Zahl
Dimensionslose Zahl, die eine Abschätzung zwischen laminaren und turbulenten Strömungsverhältnissen in Abhängigkeit vom Gefäßradius r, von der Viskosität η sowie Dichte δ und Strömungsgeschwindigkeit v einer Flüssigkeit erlaubt: $Re = (2r \times v \times \delta)/\eta$. Je höher Re, desto wahrscheinlicher treten Turbulenzen auf.

Rezeption
Aufnahme von Reizen.

Rezeptor
Reiz- oder substanzaufnehmende Struktur (s. a. **Ligand**). Bsp.: a) Die für spezifische Reize (z. B. Licht, Vibration, Schall, H^+-Ionen) empfindliche und entsprechend ihrer Funktion und Lokalisation einen besonderen Aufbau besitzende Struktur einer Zelle, eines Organs oder eines Systems. b) Meist membranständiger oder zytoplasmatisch gelegener Proteinkomplex, der bei Kopplung mit einem Botenstoff oder Liganden (**Hormon, Transmitter**) eine **Leitfähigkeits**erhöhung der Membran und damit eine **Membranpotenzial**verschiebung oder eine Veränderung zellulärer Stoffwechselprozesse vermittelt.

Rezeptorpotenzial
Membranpotenzialverschiebung einer Sinneszelle, die nach Aktivierung derselben durch einen **Reiz** entsteht (s. a. **Transduktion**).

Rhythmik
Mehrmalig periodische Wiederholung eines Vorgangs.

rotatorisch
Auf eine (kreisförmige, zyklorotatorische) Drehung bezogen.

Rückkoppelung
Rückwirken eines Reaktionsprodukts auf den laufenden Prozess. Bsp.: a) Hemmende, d. h. negative Rückkoppelung bei **Regelung.** b) Unterstützende, d. h. positive Rückkoppelung bei kaskadenartiger Aktivierung von spannungsabhängigen Natriumkanälen beim **Aktionspotenzial.**

Ruhedehnungskurve
s. **Druck-Volumen-Diagramm.**

Ruhetonus
Grundaktivität eines erregbaren Gewebes oder Organs (Muskel, Rezeptor/Sensor, Neuron) in Abwesenheit chemischer, mechanischer oder elektrischer Reize.

Ryanodinrezeptoren
Rezeptor auf endoplasmatischem bzw. sarkoplasmatischem Retikulum, bei dessen Aktivierung Ca^{2+} aus diesen Speichern freigesetzt wird. Steht offenbar in direkter Verbindung mit spannungsgesteuerten transmembranalen Calciumkanälen, die im Fall einer **Depolarisation** der Muskelzellmembran für Calcium durchlässig werden. Durch diesen Vorgang werden ihrerseits Ryanodinrezeptoren aktiviert. Diese können in manchen Zelltypen auch zusammen mit **Inositoltriphosphat**-(IP_3-)abhängigen Calciumspeichern vorkommen.

Salurese
Ausscheidung von Salzen **(Elektrolyten)** über den Harn.

Schlagvolumen
s. **Auswurfvolumen.**

Schergrad
s. **Viskosität.**

Schock
Kreislaufversagen als Folge eines Missverhältnisses zwischen Herzminutenvolumen und aktuellem Durchblutungsbedarf. Ein Schock ist gekennzeichnet durch Blutdruckabfall und Herzfrequenzsteigerung. Im weiteren Verlauf treten Mikrozirkulationsstörungen, Ödembildung, Gerinnungsstörungen und Gewebsuntergang (z. B. der Niere) auf. Auslöser sind u. a. ein akuter Blutverlust, eine allergische Reaktion (anaphylaktischer Schock), eine akute Entzündung oder eine Vergiftung.

Schubspannung
s. **Viskosität.**

Schwelle
Derjenige Wert einer Bezugsgröße, der den Übergang eines Vorgangs in einen anderen bestimmt. Bsp.: a) Die Membranschwelle ist dasjenige **Membranpotenzial,** bei dem eine Unterschreitung (weitere Verschiebung in positive Richtung) zur Öffnung einer so großen Anzahl spannungsabhängiger Natriumkanäle führt, dass ein **Aktionspotenzial** generiert wird. b) Die Reizschwelle ist diejenige Reizintensität, die im betroffenen Sinneskanal gerade eine Sinnesempfindung auszulösen vermag. c) Die Nierenschwelle ist diejenige Plasmakonzentration einer glomerulär filtrierten, aber tubulär resorbierten Substanz, bei deren Überschreiten die Niere in ihrer Resorptionskapazität erschöpft ist. Als Folge taucht die Substanz im Harn auf.

Second Messenger
Intrazelluläre Botenstoffe zur Übermittlung von Signalen zwischen verschiedenen Zellorganellen oder -kompartimenten. Bsp.: cAMP, Ca^{2+} und IP_3 sind Second Messenger.

Selektivität
Trennschärfe. Bsp.: die Eigenschaft von Molekülen, nur durch bestimmte Veränderungen ihrer Umgebung oder durch spezifische Moleküle modifiziert zu werden bzw. nur mit bestimmten Molekülen wechselzuwirken.

Semantik
Lehre vom Bedeutungsinhalt einzelner Wörter. Bsp.: „Physiologie: Wissenschaft der normalen Lebensvorgänge" wird im semantischen Gedächtnis gespeichert.

semipermeabel
Teildurchlässig. Als semipermeabel bezeichnet man z. B. Membranen, die für Wasser und niedermolekulare Stoffe durchlässig, für hochmolekulare Stoffe wie Proteine aber undurchlässig sind.

Sensitivität
Empfindlichkeit. Bsp.: a) Die Empfindlichkeit biologischer Moleküle gegenüber spezifischen Umgebungsveränderungen oder anderen Molekülen. b) Als Maß für die Eignung einer Testmethode, Abweichungen vom Normalzustand zu erfassen; s. a. **Spezifität.**

SEP
somatosensorisch evozierte Potenziale, s. **evozierte Potenziale.**

Sepsis
Eindringen pathogener Keime aus einem Krankheitsherd in die Blutbahn. Eine Sepsis wird durch eine eingeschränkte Funktion des **Immunsystems** begünstigt. Typische Herde sind lokale Entzündungen der Haut, des Mittelohrs, der Tonsillen, der Gallenblase oder von Zahnwurzeln. Zu den Symptomen einer Sepsis gehören intermittierendes Fieber, Schüttelfrost, Milzvergrößerung. Es finden sich toxische Schäden des Herzens mit Herzrhythmusstörungen, des Knochenmarks mit Gerinnungsstörungen und Hämolyse sowie des Verdauungstrakts mit Durchfällen.

Shunt
Kurzschluss zwischen flüssigkeitsgefüllten Systemen oder Stoffwechselwegen. Kann z. B. im Gefäßsystem physiologisch (z. B. Ductus arteriosus Botalli) oder pathologisch auftreten (arteriovenöse Fistel) oder auch operativ künstlich angelegt werden (Bypass). Als Stoffwechselnebenweg z. B. die direkte, nichthepatische Bildung von Bilirubin infolge **Hämolyse** von Erythrozyten oder deren Vorstufen im Knochenmark durch direkte Synthese aus dem Häm.

Signal
Physikalischer oder chemischer Träger von Information.

Single-Photon-Emissionscomputertomographie
SPECT. Bildgebendes Verfahren, bei dem wie bei der PET Radionuklide (s. **Isotop**), in diesem Fall aber Gammastrahler eingesetzt werden, die durch Anreicherung in bestimmten Geweben (Schilddrüse, Lunge) diagnostisch eingesetzt werden können. Hierbei kommen vor allem ^{123}J, ^{133}Xe oder ^{99m}Tc zum Einsatz, die längerlebig sind und daher zur Herstellung kein ortsnahes Zyklotron benötigen.

Sollwert
s. **Regulation.**

Solvent Drag
„Mitschleifen" von gelösten Teilchen in der Bewegung des Lösungsmittels. Bsp.: die transepitheliale Passage von Stoffen über die Zwischenräume der Epithelzellen **(parazellulärer Transport)** durch Mitführung im Flüssigkeitsstrom **(Konvektion).**

Somatotopie
Der Anordnung der Körperoberfläche entsprechende räumliche Ordnung von sensorischen oder motorischen Funktionseinheiten (Modulen) in der Großhirnrinde.

Sonographie
Diagnostisches Verfahren zur Darstellung innerer Organe und Strukturen unter Verwendung von Ultraschallwellen. Hierbei erzeugt ein Tastkopf, der direkt auf die Haut gesetzt wird, intermittierend Ultraschallwellen. Diese werden von elastischem Gewebe in den Körper partiell weitergeleitet, aber auch in Abhängigkeit von der Dichte und der Elastizität des Gewebes unterschiedlich stark reflektiert. In den Sendepausen des Tastkopfes dient dieser als Empfänger für die reflektierten Schallwellen. Aus dem Reflexionsmuster kann nunmehr ein zweidimensionales Bild der unter dem Tastkopf liegenden Strukturen errechnet und dargestellt werden. Mit der Doppler-Sonographie lassen sich Richtung und Geschwindigkeit der Blutströmung in Gefäßen erfassen. Hierbei wird der Doppler-Effekt ausgenutzt, wonach die Frequenz von Wellen, die sich auf ein Objekt hinbewegen, steigt (die Wellen werden „gestaucht" und die Wellenlänge verringert sich) und umgekehrt die Frequenz sich von Objekten wegbewegender Wellen absinkt. Das Ausmaß der Frequenzänderung ist abhängig von der Bewegungsgeschwindigkeit v, der Beschallungsfrequenz f, dem Beschallungswinkel α und invers proportional abhängig von der Schallgeschwindigkeit im Gewebe c ($\approx$ 1400 m/s), wobei sich diese Abhängigkeit ausdrücken lässt als $\Delta f = 2f \times \cos \alpha \times v / c$. Die Echokardiographie beschreibt die sonographische Untersuchung des Herzens, wobei die Strukturdarstellung mit hoher zeitlicher Auflösung erfolgt und so die verschiedenen Kontraktionszustände dem EKG zugeordnet dargestellt werden können. Die Methode wird zum Teil mit der Doppler-Sonographie kombiniert – Bewegung wird in diesem Fall farbcodiert, sodass Struktur und Blutfluss gleichzeitig visualisiert werden.

spannungsgesteuerte Kanäle
Transmembranale Proteinkomplexe, die aufgrund einer Membranspannungsänderung (De- oder **Hyperpolarisation**) eine Pore öffnen und so eine elektrische **Leitfähigkeit** ermöglichen. In der Regel ist diese Pore selektiv nur von bestimmten Ionen wie Natrium, Calcium oder Kalium passierbar.

Spezifität
Gesamtheit der Eigenschaften oder Merkmale, die für eine tote oder lebende Materie kennzeichnend sind und sie von anderen unterscheiden. Bsp.: a) Die Eigenschaft von Sinnesempfindungen, die in ihren besonderen, unverwechselbaren Merkmalen durch die Art des gereizten Sinnesorgans und der nachgeschalteten sensorischen Strukturen, nicht aber von der Art des Reizes bestimmt sind. b) Als Maß für die Eignung einer Testmethode, ausschließlich den zu bestimmenden Parameter zu erfassen; s. a. **Selektivität.**

Standardbicarbonat
Bicarbonatkonzentration einer Blutprobe, die sich unter Standardbedingungen (37 °C, P_{CO2} 40 mmHg, P_{O2} 100 mmHg bzw. vollständige Sauerstoffsättigung) einstellt. Auf diese Weise kann man das metabolisch vorgegebene Bicarbonat bestimmen und von respiratorisch über Veränderungen der CO_2-Konzentration bedingten Bicarbonatverschiebungen abgrenzen.

Steady State
Gleichgewichtszustand.

Stellglied
s. **Regulation.**

Stenose
pathologische Verengung.

Stoffmenge
s. **Menge.**

Störgröße
s. **Regelung.**

Strabismus
Schielen.

Strömung
Bewegung eines Gases oder einer Flüssigkeit. Diese ist laminar möglich, also ohne Verwirbelungen, oder turbulent, d. h. mit Verwirbelungen vor allem am Rand des Gefäßes, innerhalb dessen die Strömung stattfindet. Den Übergang von laminarer zu turbulenter Strömung bestimmen in proportionaler Weise Flussgeschwindigkeit, Gefäßdurchmesser und Massen**dichte** der strömenden Substanz und in inverser Weise deren **Viskosität.**

Substrat
Substanz. a) Grundsubstanz, in der ein bestimmter chemischer, physiologischer oder pathologischer Vorgang abläuft. b) Verbindung, die von einem **Enzym** verändert wird.

Summation
s. **Bahnung.**

Superposition
Übereinanderlagerung.

Suspension
Aufschwemmung kleinster Partikel in einem Lösungsmittel, ohne eine echte Lösung zu erreichen; die Partikel können ohne Bewegung der Suspension wieder absinken.

Synapse
Schnittstelle zwischen 2 Nervenzellen bzw. Nervenzelle und Muskel oder **Rezeptor** und Nervenzelle. An Synapsen werden

die im vorgeschalteten Element zunächst elektrisch (als **Aktionspotenziale** oder andere **Membranpotenzial**änderungen) codierten **Signale** in chemische umgewandelt, indem ein **Transmitter** in Abhängigkeit vom elektrischen Signal an der präsynaptischen Seite ausgeschüttet wird. Auf der postsynaptischen Seite nehmen spezialisierte Moleküle (Transmitterrezeptoren) diese Botenstoffe auf und vermitteln hier wieder eine Umwandlung in elektrische Signale oder eine Veränderung des Zellstoffwechsels.

Synergie
Das einander positiv beeinflussende Zusammenwirken verschiedener Prozesse. Bsp.: Die posturale Synergie ist das abgestimmte Zusammenspiel unterschiedlicher Muskelgruppen zur Lagestabilisierung im Raum.

Synzytium
Verband verschmolzener Zellen (mehrkernig). Als funktionelles Synzytium bezeichnet man Zellgruppen, deren Zellgrenzen zwar abgrenzbar, die allerdings durch **Gap Junctions** so verbunden sind, dass Stoffaustausch oder die direkte, **elektrotonische** Weiterleitung von Membranpotenzialänderungen möglich ist.

Systole
Phase innerhalb des **Herzzyklus,** in der der Ventrikel kontrahiert. Der systolische Blutdruck wird in dieser Phase durch die **auxobare** Kontraktion des Ventrikels und den Auswurf des Schlagvolumens gegen den peripheren Widerstand erreicht. s. a. Diastole.

Szintigraphie
Bildgebendes Verfahren, bei dem entweder die Anreicherung von Radionukliden (s. **Isotop**) in Organen oder Organteilen (z. B. Tumoren) oder die Aussparung erkrankter Regionen deren Darstellung erlaubt. Entweder statisch zur Erzeugung eines Bildes oder als Sequenzszintigraphie mit mehreren Aufnahmen zur Erfassung von Passagezeiten. Zum Einsatz kommen u. a. ^{99m}Tc-markierte Phosphatverbindungen (Knochengeschwülste) oder Mikrosphären (Lungenperfusion), ^{133}Xe (Hirndurchblutung, Lungenbelüftung), ^{121}J (Schilddrüse) ^{201}Tl (Myokard).

Tetanus
a) Eine vollständige Überlagerung von Einzelzuckungen einer motorischen Einheit eines quergestreiften Muskels bei hochfrequenter Aktivierung durch das Motoneuron **(Fusionsfrequenz).** b) Umgangssprachlich die Vergiftung mit dem Tetanustoxin, dem Gift von Clostridium tetani, einem anaeroben Bakterium, das u. a. im Boden vorkommt. Tetanustoxin blockiert die Transmitterausschüttung an Renshaw-Zellen, sodass die Rückkoppelungshemmung an α-Motoneuronen wegfällt. Dies hat eine Überaktivierung derselben zur Folge.

Tight Junction
Zonula occludens. Verschmelzungsbereich der äußeren Zellmembran mit Nachbarzellen. s. a. Gap Junction.

Tonotopie
Codierung von Tönen unterschiedlicher Höhe in unterschiedlichen Nervenzellgruppen im auditorischen System.

Torsion
Drehung, Verwindung. Bsp.: die Achsendrehung eines Organs.

Toxin
Substanz mit schädlicher Wirkung auf den Organismus.

Transducer
Überführende Struktur. Bsp.: eine zelluläre Struktur zur Überführung physikalischer oder chemischer **Reize** in eine **Membranpotenzial**änderung des **Rezeptors.**

Transduktion
Überführung. Bsp.: die Überführung physikalischer oder chemischer **Reize** in eine **Membranpotenzial**änderung eines **Rezeptors.**

Transformation
Umwandlung. Bsp.: a) Die Umwandlung der **Membranpotenzial**änderung eines **Rezeptors (Rezeptorpotenzial)** in **Aktionspotenziale** des betroffenen Sinneskanals an der Rezeptorzelle selbst (primärer Rezeptor) oder an einer dem Rezeptor nachgeschalteten Nervenzelle (sekundärer Rezeptor). b) Die Veränderung von Zellen unter der Einwirkung von **Noxen** oder onkogenen Viren unter Aufhebung der Mitosehemmung und Krebsbildung. c) Die Änderung genetischer Eigenschaften durch Aufnahme fremder Erbsubstanz bei Bakterien. d) Die Umwandlung des Endometriums durch Gestagene in der Lutealphase.

Transfusion
Die Übertragung von Blut, Plasma oder Erythrozytenkonzentrat in den Kreislauf. Die transfundierten Blutbestandteile können körpereigen, zu einem früheren Zeitpunkt entnommen und durch Kühlung konserviert sein oder von Spendern stammen. Im letzteren Fall müssen die Blutgruppenmerkmale kompatibel sein.

transgene Tiere
Tiere, die ein artfremdes **Gen** exprimieren. Derartige Gene werden als klonierte DNA durch Mikroinjektion in den Pronukleus einer befruchteten Eizelle injiziert.

Transkriptionsfaktor
Proteine, die die Transkription von DNA in mRNA steuern. Um Proteine nach den Erfordernissen der Zelle herstellen zu können, sollte die Transkription von mRNA nicht kontinuier-

lich stattfinden, sondern steuerbar sein. Transkriptionsfaktoren können hierbei mannigfaltige Rollen spielen. So sind allein zur Initiierung der Transkription durch Kopplung von RNA-Polymerase mehrere Transkriptionsfaktoren zur Bildung eines Prä-Initiierungskomplexes notwendig. Bindung von Transkriptionsfaktoren an sog. Promotoren- und Enhancer-Sequenzen drosseln oder steigern die Transkriptionsrate. Dabei sind einige Transkriptionsfaktoren selbst z. B. durch Phosphorylierung steuerbar.

Transmitter
Botenstoff. Transmitter ermöglichen die Signalübertragung zwischen zwei Nervenzellen oder einer Nervenzelle und einem Muskel bzw. zwischen einem Rezeptor und einer Nervenzelle. Häufige Transmitter sind u. a. Glutamat, GABA, Glycin, Acetylcholin.

Transplantation
Übertragung von Organen oder Geweben von einem Spender auf einen Patienten. Die Voraussetzung für eine Transplantation ist die **Histokompatibilität** zwischen Empfänger und Spender. Eine zeitliche Eingrenzung erfährt die Transplantation durch die geringe Überlebens- und damit Transportzeit der explantierten Gewebe, die in der Regel nur auf einige Stunden begrenzt ist. Bsp.: Häufig transplantierte Organe sind Niere, Herz, Lunge, Bauchspeicheldrüse, Leber und Hornhaut.

Transzytose
Durchschleusung durch eine Zelle.

umami
(japanisch) Geschmacksnote, die neben süß, sauer, salzig und bitter als fünfte Geschmacksqualität postuliert wird. In nächster Näherung im Deutschen mit „fleischig" zu beschreiben. Wird vor allem auch durch Natriumglutamat („Geschmacksverstärker" in Sojasauce und zahlreichen industriellen Nahrungsmitteln) hervorgerufen.

Urämie
Klinisches Erscheinungsbild des Endstadiums der Niereninsuffizienz mit Störungen des Wasser-, Elektrolyt- und Säure-Basen-Haushalts sowie kardialen, gastrointestinalen und neurologischen Symptomen.

Utilisation
Ausnutzung eines **Substrats** im Stoffwechsel. Im engeren Sinn Maß für die Energieausbeute aus einem energiereichen Substrat.

Valenz
Wertigkeit. a) Potenzielle Bindungsstelle eines Atoms. b) Beim **Antigen** Zahl der Determinanten mit **Spezifität** für einen Antikörper und umgekehrt beim Antikörper die Anzahl der Antigen-Bindungsstellen.

Venenpuls
Vom Herzen über die herznahen Venen retrograd fortgeleitete systolische Druck- und Volumenschwankungen, die sich vor allem an der V. jugularis darstellen. Pathologisch als anterograd über das Kapillarbett fortgeleiteter Puls bei Arteriolenweitung.

Ventilebene
Ebene der Ventrikelbasis bzw. der atrioventrikulären Klappen zwischen Herzbasis und Herzspitze. s. **Ventilebenenmechanismus.**

Ventilebenenmechanismus
Passive Füllung der Ventrikel durch diastolische kraniale Verlagerung der Ventilebene des Herzens. Die Füllung der Ventrikel kommt hierbei dadurch zustande, dass durch Kontraktion des Herzens während der Systole die Ventilebene des Herzens zur Herzspitze gezogen wird, da das Perikard am Zwerchfell verwachen ist. Mit Erschlaffung der Ventrikel bewegt sich die Ventilebene und damit auch die Ventrikel wieder kopfwärts in Richtung Herzbasis; die Ventrikel stülpen sich damit passiv über die Blutsäule in Vorhöfen und zuführenden Venen.

VEP
Visuell evozierte Potenziale; s. **evozierte Potenziale.**

Vergenz
Neigung eines Objekts. Bsp.: die Annäherung **(Konvergenz)** oder das Auseinanderweichen **(Divergenz)** der optischen Achsen beider Augen als nichtparallele Augenbewegung bei Annäherung oder Entfernung des betrachteten Objekts.

Viskosität
Maß für die Zähigkeit und Fließfähigkeit einer Flüssigkeit. Einheit: Pascalsekunde (Pa × s). Hierbei gilt: $\eta = \tau/\gamma$, wobei η = Viskosität, τ = Schubspannung, γ = Schergrad. Die Schubspannung ist hierbei jene tangential wirkende Kraft pro Fläche, die aufgewendet werden muss, um eine Flüssigkeitsschicht gegen eine Oberfläche zu verschieben (N/m^2). Der Schergrad ist bei dieser Scherung erreichte Verschiebungsgeschwindigkeit pro Schichtdicke der Flüssigkeit (ms^{-1}/m). Die Viskosität ist abhängig von der Temperatur, bei Suspensionen zusätzlich von der Anzahl und Beschaffenheit der mitgeführten Teilchen oder Zellen. Die Viskosität des Blutes im Kreislauf verändert sich auch in Abhängigkeit vom Gefäßdurchmesser mit einem Minimum in mittelgroßen Gefäßen **(Fåhraeus-Lindqvist-Effekt).**

Volumenbestimmung (im Körper)
Bestimmung eines beliebigen Gas- oder Flüssigkeitsvolumens durch Zugabe einer definierten Menge einer Indikatorsubstanz und anschließender Messung des Verdünnungsrades nach dem **Fick'schen Prinzip.** Die Indikatorsubstanz darf dabei nicht toxisch wirken und zudem nicht innerhalb des Messzeitraums vom Körper verstoffwechselt, produziert oder eliminiert werden. Dann gilt: Konzentration Indikatorsubstanz × Injek-

tionsvolumen = Konzentration der Indikatorsubstanz im Körper × Volumen des zu bestimmenden Flüssigkeits-/Gasraums (Blut/Lungenvolumen).

Vorhofrezeptoren
Dehnungsrezeptoren und Spannungsrezeptoren in den Atria des Herzens. Funktionell lassen sich die Vorhofrezeptoren in A- und B-Typ-Rezeptoren unterscheiden. Erstere sind weniger bedeutsam, entladen vor allem während der Vorhofkontraktion und vermitteln kurzfristige Veränderungen der Herzschlagfrequenz **(Bainbridge-Reflex),** letztere werden durch eine passive Dehnung der Vorhöfe aktiviert, die vor allem durch eine Volumenänderung bedingt ist. Die Aktivierung der B-Typ-Rezeptoren (und entsprechender Rezeptoren in den Pulmonalarterien) leitet Veränderungen zur langfristigen Blutdruckregulation ein. Dazu zählen zum einen die Hemmung des Sympathikus (und der darüber vermittelten renalen Reninausschüttung) und zum anderen der Henry-Gauer-Reflex, also die verminderte Ausschüttung des hypothalamischen antidiuretischen Hormons (ADH; Vasopressin) aus dem Hypophysenhinterlappen. ADH seinerseits bedingt eine vermehrte renale Wasserretention (Henry-Gauer-Reflex bei Vohrhofdehnung; bedingt durch ADH-vermittelte gesteigerte Synthese/luminalen Einbau von Aquaporinen und damit verbundene erhöhte Wasserresorption in den Hauptzellen des Sammelrohrs über V_2-Rezeptoren und cAMP), eine Vasokonstriktion (V_{1A}-Rezeptoren) sowie eine gesteigerte hypophysäre ACTH-Ausschüttung (V_{1B}-Rezeptoren).

Widerstand
a) Die der Bewegung eines physikalischen Systems entgegenwirkende Kraft. b) Widerstand, den ein stromführender Leiter bei angelegter Spannung dem Stromfluss entgegensetzt. Einheit: Ohm [Ω]. c) Als Gefäß- bzw. Bronchialwiderstand der der Blut- bzw. Atemgasströmung entgegenwirkende Widerstand als Quotient aus Druckdifferenz (ΔP in Pa) und Volumenstrom ($\dot{v}$ in l/s).

Windkesselfunktion
Passive Aufrechterhaltung des Blutdrucks während der Diastole durch elastische Rückstellkräfte der arteriellen Gefäße. Während der Systole und Austreibung des Schlagvolumens wird ein Teil der Herzarbeit in eine Dehnung der herznahen Arterien umgesetzt und so Energie in den elastischen Fasern der Gefäße gespeichert – die Arterien dienen hierbei also als Windkessel, d. h. druckerhaltendes Behältnis. Während der Diastole verengen sich die gedehnten elastischen Gefäße wieder, und der Blutdruck wird so durch Abgabe der in den elastischen Fasern gespeicherten Energie erhalten.

Wirkungsgrad
Verhältnis von nutzbarer zu tatsächlich in Arbeit umgesetzter Energie bei energieverbrauchenden Prozessen.

zentraler Venendruck
Blutdruck im Bereich der beiden Hohlvenen, der praktisch dem Druck im rechten Vorhof entspricht.

zirkadiane Rhythmik
Endogen gesteuerte, etwa 24-stündige Zyklen, die zahlreiche Körperfunktionen betreffen. Wesentliche Steuerfunktionen kommen hierbei dem Corpus pineale zu, das rhythmisch Melatonin als Hormon freisetzt. Dessen Freisetzung wird über Aktivierung des Sympathikus durch die endogenen Aktivitätsoszillationen des Nucleus suprachiasmaticus gesteuert, der seinerseits exogene Zeitgebersignale von der Retina erhält. Dieses rhythmisch arbeitende Netzwerk bestimmt nicht nur den Schlaf-wach-Rhythmus, sondern darüber hinaus noch andere Funktionsschwankungen wie Temperaturoszillationen, Verdauungsaktivität und Schmerzempfindlichkeitsschwankungen.

Zyanose
„Blausucht". Bläuliche Anfärbung gut durchbluteter Hautpartien als Zeichen einer verminderten Oxygenierung des Blutes.

Zytokine
Gruppe von **parakrin** wirkenden Peptiden, die vor allem von Lymphozyten, Gewebemakrophagen und Bindegewebsmastzellen gebildet werden. Zytokine dienen vor allem der Koordination von Immunantworten. Zu ihnen gehören Interleukine, Interferone, koloniestimulierende Faktoren und Tumornekrosefaktoren.

Zytoskelett
Faserstruktur aus Aktin- und Intermediärfilamenten sowie Mikrotubuli innerhalb der Zellen, die die Form und mechanische Stabilität von Zellen bestimmt. Darüber hinaus übernimmt das Zytoskelett Transportfunktionen innerhalb der Zelle, steuert Zellteilungsvorgänge und bietet Verankerungsstrukturen für Organellen und Makromoleküle wie Kanalproteine.

Herleitung griechischer Begriffe

[Modifiziert nach: Schütz, E., H. Caspers, E.-J. Speckmann, Physiologie, 16. Aufl. München: Urban & Schwarzenberg; 1982]

α privativum α᾽, α᾽ν am Anfang eines Wortes bedeuten eine Verneinung (A-synchron, An-ästhesie)
aden α᾽δη᾽ν = Drüse (Adenom)
aer α᾽η᾽ρ = Luft (aerob)
agon, agonia α᾽γω᾽ν, α᾽γωνι᾽α = Kampf (ant-agonistisch)
aisthesis αι᾽σθησις = Empfindung (An-ästhesie, Par-ästhesie)
akros α᾽᾽κρος = äußerst, oberst (Akro-megalie)
akusis α᾽᾽κουσις = Hören (Akustik)
algos α᾽᾽λγος = Schmerz (An-algesie)
allos α᾽᾽λλος = anderer (All-ergie)
ana α᾽να᾽ = auf, hinauf (An-ode, Ana-lyse, Ana-tomie, ana-bol)
aner, gen. andros α᾽νη᾽ρ, α᾽νδρο᾽ς = Mann (Andro-gene)
anthropos α᾽ νθρωπος = Mensch (Anthropo-logie)
anti α᾽ντι᾽ = gegen (Anti-körper, Anti-drom)
arche α᾽ρχη᾽ = Anfang (Archi-zerebellum)
autos αυ᾽το᾽ς = selbst (auto-nom, auto-immun)
auxein, auxanein α᾽υ᾽ξειν, αυ᾽ξα᾽νειν = vermehren (auxo-tonisch)
axia α᾽ξι᾽α = Wert (Chron-axie)
barys βαρυ᾽ς = schwer (Baro-meter)
basis βα᾽σις = Grund, Schritt, Gang (A-basie)
bios βι᾽ος = Leben (Bio-logie)
blastos βλα᾽στος = Spross (Erythro-blast)
bradys βραδυ᾽ς = langsam (Brady-kardie)
chole χολη᾽ = Galle (Chole-lithiasis, Chole-sterin)
chondros χο᾽νδρος = Knorpel (Chondro-pathie, Chondro-dys-trophie)
chroma χρω¯μα = Farbe (a-chromatisch, hyper-chrom)
chronos χρο᾽νος = Zeit (syn-chron, chrono-trop)
derma δε᾽ρμα = Haut (Dermato-logie)
deuteros δευ᾽τερος = der zweite (deuter-an-op)
dia δι᾽α = durch, zwischen, auseinander (Dia-pedese, Dia-betes, Diar-rhö)
diabetes διαβη᾽της = Durchgang
diadochos δια᾽δοχος = aufeinander folgend (Diadocho-kinese)
dis δι᾽ς (lat. = bis) = zweimal (di-phasisch, bi-temporal)
dromos δρο᾽μος = Lauf (dromo-trop, anti-drom)
dynamis δυ᾽ναμις = Kraft, Energie (dynamisch, A-dynamie)
dys δυς = miss (Dys-funktion, Dys-trophie)
embole ε᾽μβολη᾽ = Einfall, von emballein ε᾽μβα᾽λλειν = hinwerfen, einfallen (Embolie)
emeein ε᾽με᾽ειν = erbrechen (Emesis, Anti-emetikum)
endon ε᾽᾽νδον = innen (Endo-skopie, endo-gen, endo-krin)
enteron ε᾽᾽ντερον = Darm (enteral, Entero-kinase)
epi ε᾽πι᾽ = auf (Epi-thel, Epi-kard)
ergon ε᾽᾽ργον = Arbeit (Syn-ergie, All-ergie)
erythros ε᾽ρυθρο᾽ς = rot (Erythro-zyt)
eu ευ᾽¯ = wohl (Eu-pnoe, eu-phorisch)
exo ε᾽᾽ξω = außen (exo-gen, Exo-zytose)
gaster, gen. gastros γαστη᾽ρ, γαστρο᾽ς = Magen (Gastro-skopie, Gastrin)
genos γε᾽νος = Abstammung, Gattung (exo-gen, Fibrino-gen, geno-typisch)
gigas, gen. gigantos γι᾽γας, γι᾽γαντος = Riese (Gigantismus)
glykys γλυκυ᾽ς = süß (Glucose, Glyko-gen)
gnosis γνω¯σις = Erkennung (A-gnosie, dia-gnostisch)
gramma γρα᾽μμα = Buchstabe, Pl. Schrift (Elektro-kardio-gramm)
graphein γρα᾽φειν = schreiben (Oszillo-graph, A-graphie)
haima, gen. haimatos αι᾽¯μα, αι᾽᾽ματος = Blut (Hämato-krit, Hämo-lyse, An-ämie)
haptein α᾽᾽πτειν = heften, haften (Syn-apse)
hemera η᾽με᾽ρα = Tag (Hemeral-opie)
hemi η᾽μι᾽ = halb, einseitig (Hemi-sphäre, Hemi-plegie)
heteros ε᾽᾽τερος = anderer (hetero-gen, hetero-log)
hodos ο᾽δο᾽ς = Weg (Kat-hode, An-ode)
homoios ο᾽᾽μοιος = gleich, ähnlich (Homöo-stase, Homöo-pathie)
hydor υ᾽᾽δωρ = Wasser (hydro-statisch, Kohlen-hydrat)
hyper υ᾽πε᾽ρ = über (Hyper-ämie, hyper-ton)
hypnos υ᾽᾽πνος = Schlaf (Hypnose)
hypo υ᾽πο᾽ = unter (Hypo-physe, hypo-ton)
ion ι᾽ω᾽ν = gehend (Ionen)
is, gen. inos ι᾽ς, ι᾽νο᾽ς = Muskelkraft, Faser (ino-trop)
isos ι᾽σος = gleich (iso-metrisch, iso-ton)
kapnos καπνο᾽ς = Rauch (Hyper-kapnie)
kardia καρδι᾽α = Herz (Myo-kard, endo-kardial)
kata κατα᾽ = herab (kata-bol, Kat-hode, Katarrh)
kephale κεφαλη᾽ = Kopf (Elektro-enkephalo-gramm, kepha-lisch)
keras, gen. keratos κε᾽ρας, κε᾽ρατος = Horn (Keratin)
kinein κινει¯ν = bewegen (A-kinese, Thrombo-kinase)
krinein κρι᾽νειν = absondern (endo-krin)
kyaneos κυα᾽νεος = blau (Zyanose, Zyan-kali)
leukos λευκο᾽ς = weiß (Leuk-ämie, Leuko-zyten)
lipos λι᾽πος, auch stear στεαρ = Fett (Lipo-lyse, Stearin)
lithos λι᾽θος = Stein (Chole-lithiasis)
lysis λυ᾽σις = Lösung (Lysine, Hämo-lyse)
malakos μαλακο᾽ς = weich (Osteo-malazie)
megas, megalo- με᾽γας, με᾽γαλο– = groß (Akro-megalie, Megalo-blast)
melas με᾽λας = schwarz (Melanom, Melano-zyten)
meli, gen. melitos με᾽λι, με᾽λιτος, lat. mel, mellis = Honig (Diabetes mellitus)
men, gen. menos μη᾽ν, μηνο᾽ς = Monat (A-menor-rhö)
metabole μεταβολη᾽ = Umsatz, Stoffwechsel (Meta-bolit)
metron με᾽τρον = Maß (iso-metrisch, Mano-meter)
mikros μικρο᾽ς = klein (Mikro-skop)
monos μο᾽νος = allein, einzig (mono-phasisch, Mono-saccharid)
morphe μορφη᾽ = Gestalt (Morpho-logie, poly-morph)
myein μυ᾽ειν = Augen schließen, blinzeln (My-opie)
myelos μυελο᾽ς = Mark, Gehirn (myeloisch, Myelo-graphie)
mys, gen. myos μυ¯ς, μυο᾽ς = Maus, Muskel (Myo-gramm, Myo-kard, My-algie)
naus ναω¯ς = Schiff (Nausea)
nomos νο᾽μος = Gesetz (Nomo-gramm, auto-nom); anomalos α᾽νω᾽μαλος = von der Regel abweichend (Anomalie)
nyx, gen. nyktos νυ᾽ξ, νυκτο᾽ς = Nacht (Nykt-urie)
oidein οι᾽δει¯ν = anschwellen (Ödem)
ophthalmos ο᾽φθαλμο᾽ς = Auge (Ophthalmo-skop)
ops, gen. opos ω᾽᾽ψ, ω᾽πο᾽ς = Auge (My-opie, Opsin, Optik)
opsis ο᾽᾽ψις = Sehen (Hemi-an-opsie)
orthos ο᾽ρθο᾽ς = gerade, richtig, aufrecht (Ortho-stase, Ortho-pädie)
osmos ο᾽σμο᾽ς = Antrieb (Osmose)
osteon ο᾽στε᾽ον = Knochen (Osteo-malazie, Peri-ost)
para παρα᾽ = neben (Para-thyreoidea, para-krin, par-enteral)
pathos πα θος = Leid (Patho-logie, patho-gen, Koagulo-pathie)
penia πενι᾽α = Mangel (Leuko-penie)
peri περι᾽ = herum (Peri-ost)
phagein φαγει¯ν = essen, fressen (Phago-zyten, Hyper-phagie)

phakos φακο'ς = Linse (A-phakie)
phainein φαι'νειν = sichtbar machen (Phänomen)
phasis φα'σις = Sprache, Rede (A-phasie)
pherein φε'ρειν = tragen (Elektro-phorese, eu-phorisch)
philia φιλι'α = Freundschaft, Liebe, Zuneigung (azido-phil, Hämo-philie)
phobos φο'βος = Scheu (Photo-phobie)
phone φωνη' = Ton, Schall, Sprache (Mikro-phon, Phono-kardio-gramm)
phos, gen. photos φω¯ς, φωτο'ς = Licht (Photo-rezeptor, Phos-phor)
phren φρη'ν = Zwerchfell, Seele (Phrenikus, Phrenologie)
physis φυ'σις = natürliche Beschaffenheit, Naturordnung (Physio-logie)
pinein πι'νειν = trinken (Pino-zytose)
plattein πλα'ττειν = bilden (A-plasie, Plasmin, Plastik)
plege πληγη' = Schlag (Hemi-plegie)
pneuma πνεω¯μα = Luft (Pneumo-thorax)
pnoe πνοη' = Wehen, Hauchen, Atmung (A-pnoe)
poiein ποιει¯ν = bilden (Erythro-poese)
poikilos ποικι'λος = veränderlich, bunt (poikilo-therm)
polys πολυ'ς = viel (Poly-saccharid, Poly-urie, poly-morph)
praxis πρ α¯ξις = Handeln (A-praxie)
presbys πρε'σβυς = Greis (Presby-opie)
protos πρω¯τος = der erste (Protein, prot-anop)
pseudes ψευδη'ς = falsch (Pseud-arthrose)
psyche ψυχη' = Seele (Psycho-logie)
rheein ρ$^{\varepsilon}$ε'ειν = fließen (Katarrh, Diar-rhö)
rhythmos ρ'υθμο'ς = Rhythmus (Ar-rhythmie)
skleros σκληρο'ς = hart (Sklerose)
skopein σκοπει¯ν = schauen, besehen (Mikro-skop)
skotos σκο'τος = dunkel (Skotom)
soma σω¯μα = Körper (somato-trop, axo-somatisch)
spasmos σπασμο'ς = Krampf (Spasmus)
sphaira σφαι¯ρα = Kugel (sphärisch, Hemi-sphäre)
sphygmos σφυγμο'ς = Puls (A-sphyxie)
statos στατο'ς = stehend (statisch, A-stasie, Hämo-stase)
stellein στε'λλειν = stellen (Sy-stole)
stenos στενο'ς = eng (Stenose, Steno-graphie)
sthenos σθε'νος = Kraft, Stärke (a-sthenisch)
stereos στερεο'ς = starr, körperlich, räumlich (Stereo-skop, stereo-typ)
stigma στι'γμα = Punkt (A-stigmatismus)
syn συ'ν = zusammen, mit (Sy-stole, Syn-these, syn-ergisch, syn-chron)
tachys ταχυ'σ = schnell (Tachy-kardie, Tachy-pnoe)
taxis τα'ξις = Ordnung (A-taxie, Chemo-taxis)
teinein τει'νειν = spannen (Tetanus)
tele τη¯λε = entfernt (Tele-skop)
telos τε'λος = Ziel, Zweck (Teleo-logie)
thermos θερμο'ς = warm (Dia-thermie, Thermo-rezeptor)
thesis θε'σις = das Setzen, die Aufstellung, Stellung (Hypo-these, Syn-these)
thrombos θρο'μβος = Gerinnsel (Thrombo-zyt, Thrombose)
thrypsis θρυ'ψις = Zerschlagung, Zerbröckeln, das Zerreiben (Trypsin)
tome τομε' = Schnitt (Mikro-tom, Ana-tomie, Thym-ek-tomie)
tonos το'νος = Spannung (Tonus, iso-ton)
toxon το'ξον = Bogen, toxikon τοξικο'ν = Gift (toxisch)
treis τρει¯ς = drei (tri-phasisch)
trope τροπη' = Wechsel, Änderung (chrono-trop, gonado-trop)
trophe τροφη' = Nahrung (trophisch, A-trophie)
uron ου'¯ρον = Harn (Di-urese, Urin)
us, gen. otos ου'¯ς, ω'το'ς = Ohr (Oto-lithen)
xeros ξηρο'ς = trocken (Xero-graphie)
xenos ξηνο'ς = fremd (xeno-gen)

Griechisches Alphabet

α A	δ Δ	η H	κ K	ν N	π Π	τ T	χ X
Alpha	Delta	Eta	Kappa	Ny	Pi	Tau	Chi
β B	ε E	ϑ Θ	λ Λ	ξ Ξ	ρ P	υ Y	ψ Ψ
Beta	Epsilon	Theta	Lambda	Ksi	Rho	Ypsilon	Psi
γ Γ	ζ Z	ι I	μ M	ο O	σ Σ	ϕ Φ	ω Ω
Gamma	Zeta	Jota	My	Omikron	Sigma	Phi	Omega

Literatur und Quellen

Literatur für Seminare

1 Elemente des Nervensystems und ihre Funktionen

Bourne GH (ed). The Structure and Function of Nervous Tissue. Vol. 1: Structure I; Vol. 2: Structure II and Physiology. New York: Academic Press; 1968/1969.

Bucher O, Wartenberg H. Cytologie, Histologie und mikroskopische Anatomie des Menschen. 12. Aufl. Bern: Huber; 1997.

Drenckhahn D, Zenker W (Hrsg). Benninghoff: Anatomie Bd. 2. 15. Aufl. München: Urban & Schwarzenberg; 1994.

Geneser F. Histologie. Köln: Deutscher Ärzte-Verlag; 1990.

Kandel ER, Schwartz JH, Jessel ThM. Neurowissenschaften – Eine Einführung. Heidelberg: Spektrum; 1995.

Nieuwenhuys R, Voogd J, van Huijzen Chr. Das Zentralnervensystem des Menschen. 2. Aufl. Heidelberg: Springer; 1991.

Paxinos G (ed). The Human Nervous System. San Diego: Academic Press; 1990.

Williams PL (ed). Gray's Anatomy. 38th ed. New York: Churchill Livingstone; 1995.

Zilles K, Rehkämper G. Funktionelle Neuroanatomie. Heidelberg: Springer; 1993.

2 Allgemeine Neurophysiologie

Barrit GJ. Communication within Animal Cells. Oxford: Oxford University Press; 1992.

Bennett MVL (ed). Synaptic Transmission and Neuronal Interaction. Society of General Physiologists Series, Vol. 28. New York: Raven Press; 1974.

Cole KS. Membranes, Ions and Impulses. A Chapter of Classical Biophysics. Berkeley: University of California Press; 1968.

Creutzfeldt OD. Cortex Cerebri. Performance, structural and functional organization of the cortex. Göttingen: Hubert & Co.; 1993.

Creutzfeld OD, Dudel J, Eccles JC, Jung R, Küpfmüller K, Probst W, Stämpfli R, ten Bruggencate G. Allgemeine Neurophysiologie. In: Gauer OH, Kramer K, Jung R (Hrsg). Physiologie des Menschen, Bd. 10. München: Urban & Schwarzenberg; 1971.

Eccles JC. The Physiology of Synapses. Heidelberg: Springer; 1964.

Gloor P. The Temporal Lobe and Limbic System. Oxford: Oxford University Press; 1997.

Hubbard JI, Llinas R, Quastel DMJ. Electrophysiological Analysis of Synaptic Transmission. London: Arnold; 1969.

Kandel ER, Schwartz JH, Jessel ThM. Principles of Neural Science. 4th ed. New York: McGraw-Hill; 2000.

Katz B. Nerv, Muskel und Synapse. Einführung in die Elektrophysiologie. 5. Aufl. Stuttgart: Thieme; 1987.

Löffler G, Petrides PE, Weiss L, Harper HA. Physiologische Chemie. 4. Aufl. Heidelberg: Springer; 1990.

Nicholls JG, Martin AR, Wallace BG. Vom Neuron zum Gehirn. Stuttgart: Fischer; 1995.

Müller-Mohnssen H. Physik der Nervenerregung (Thiemig-Taschenbücher, Bd. 87). München: Thiemig; 1979.

North RA (ed). Ligand- and Voltage-gated Ion Channels (Handbook of receptors and channels). Boca Raton: CRC Press; 1995.

Pappas GD, Purpura DP (eds). Structure and Function of Synapses. New York: Raven Press; 1972.

Peroutka StJ (ed). G Protein-coupled Receptors (Handbook of receptors and channels). Boca Raton: CRC Press; 1994.

Shepherd GM (ed). The Synaptic Organization of the Brain. 3rd ed. Oxford: Oxford University Press; 1990.

3 Sensorisches System

Bear MF, Connors BW, Paradiso MA. Neuroscience: Exploring the Brain. Baltimore: Williams & Wilkins; 1996.

Campenhausen C von. Die Sinne des Menschen – Einführung in die Psychophysik der Wahrnehmung. 2. Aufl. Stuttgart: Thieme; 1993.

Dallos P, Popper AN, Fay RR (eds). The Cochlea. New York: Springer; 1996.

Darian Smith I (ed). Handbook of Physiology – Section 1. The Nervous System, Vol. 111. Sensory Processes. Bethesda: American Physiological Society; 1984.

Dudel J, Menzel R, Schmidt RF (Hrsg). Neurowissenschaft – Vom Molekül zur Kognition. Heidelberg: Springer; 1996.

Firestein S. How the olfactory system makes sense of scents. Nature 2001; 413:211–8.

Frings S. Chemoelectrical signal transduction in olfactory sensory neurons of air-breathing vertebrates. Cell Mol Life Sci 2001; 58:510–9.

Gal A, Apfelstedt-Sylla E, Janecke AR, Zrenner E. Rhodopsin Mutations in Inherited Retinal Dystrophies and Dysfunctions. Progress in Retinal and Eye Research 1997;16:51–79.

Gardner EP, Martin JH, Jessell TM. The Bodily Senses. In: Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM (eds). Principles of Neural Science. 4th ed. New York: McGraw-Hill; 2000:430–50.

Halata Z, Grim M, Bauman KI. Friedrich Sigmund Merkel an his "Merkel cell", morphology, development and physiology: review and new results. Anat Record Part A 2003;271A:225–39.

Hendry SHC, Hsiao SS, Bushnell MS. Somatic Sensation. In: Zigmond MJ, et al (eds). Fundamental Neuroscience, San Diego: Academic Press; 1999:761–90.

Hockwin O (Hrsg). Biochemie des Auges. Stuttgart: Enke; 1985.

Hudspeth AJ. How the ear's works work. Nature 1989; 31:397–404.

Irnich D, Beyer A. Neurobiologische Grundlagen der Akupunkturanalgesie. Schmerz 2002;16:93–102.

Johnson KJ. The roles and functions of cutaneous mechanoreceptors. Curr Opin Neurobiol 2001;11:455–61.

Johnson KO, Hsiao SS. Neural mechanisms of tactual form and texture perception. Arm Rev Neurosci 1992;15:227–50.

Kaas LH. Somatosensory System. In: Paxinos G (ed). The Human Nervous System. San Diego: Academic Press; 1990.

Kaas SH, Nelson RH, Sur M, Merzenich MM. Organization of Somatosensory Cortex in Primates. In: Schmitt FO, Worden FG, Adelman G, Dennis SG (eds). The Organization of the Cerebral Cortex. Cambridge: MIT Press; 1981.

Kandel ER, Schwartz LH, Jessel TM. Neurowissenschaften. Heidelberg: Spektrum; 1996.

Korsching S. Olfactory map and odor images. Curr Opin Neurobiol 2002;12:387–92.

Lenhardt E, Laszig R. Praxis der Audiometrie, 8. Aufl. Stuttgart: Thieme; 2000.

Lund OE, Waubke TN. Degenerative Erkrankungen des Auges. Stuttgart: Enke; 1983.

Millan MJ. The induction of pain: an integrative review. Prog Neurobiol 1999;57(1):1–164.

Montmayeur JP, Matsunami H. Receptors for bitter and sweet taste. Curr Opin Neurobiol 2001;12:366–71.

Patapoutian A, Peier AM, Story GM, Viswanath V. ThermoTRP channels and beyond: mechanisms of temperature sensation. Nat Rev Neurosci 2003;4:529–39.

Pickles JO. An Introduction to the Physiology of Hearing. 2nd ed. London: Academic Press; 1988.

Plattig K-H. Spürnasen und Feinschmecker. Die Chemischen Sinne des Menschen. Heidelberg: Springer; 1995.

Reiss G, Walkowiak W, Zenner FL-P, Plinkert PK, Leonhardt E (Hrsg). Das stato-akusti-

sche Organ – Ein Bildatlas zur Evolution, Physiologie und Morphologie. Hannover: Duphar; 1989.
Reitner A, Sharpe LT, Zrenner E. Is colour vision possible with only rods and blue-sensitive cones? Nature 1991;352:798–800.
Speckmann E-J, Wittkowski W. Bau und Funktionen des menschlichen Körpers, 18. Aufl. München: Urban & Schwarzenberg; 1994.
Vallbo ÄB. Single-afferent Neurons and Somatic Sensation in Humans. In: Gazzaniga MS (ed). Cognitive Neurosciences. Cambridge: MIT Press; 1995.
Vallbo ÄB, Johansson RS. Properties of cutaneous mechanoreceptors in the human hand related to touch sensation. Horm Neurobiol 1984;3:3–14.
Wall PD, Melzack R (eds). Textbook of Pain. 3rd ed. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1994.
Woolsey TA, Van der Loos H. The structural organization of layer IV in the somatosensory region (S1) of mouse cerebral cortex: the description of a cortical field composed of discrete cytoarchitectonic units. Brain Research 1970;17:205–42.
Yosipovitch G, Greaves MW, Schmelz M. Itch. Lancet 2003; 361:690–4.
Zhang Y, Hoon MA, Chandrashekar J, Mueller KL, Cook B, Wu D, Zuker CS, Ryba NJ. Coding of sweet, bitter, and umami tastes: different receptor cells sharing similar signaling pathways. Cell 2003;112:293–301.
Zrenner E. Neurophysiological Aspects of Color Vision in Primates. Heidelberg: Springer; 1983.
Zrenner E, Abramov I, Akita M, Cowey A, Livingstone M, Valberg A. Color Perception: Retina to Cortex. In: Visual Perception: The Neurophysiological Foundations. San Diego: Academic Press; 1990.
Zrenner E, Rüther K, Apfelstedt-Sylla R. Retinitis pigmentosa. Ophthalmologe 1992;89:5–21.
Zrenner E, Wilhelm H, Schiefer U. Differentialdiagnostische Strategien bei unklaren Sehstörungen. Ophthalmologe 1993; 90:104–19.

4 Motorisches System

Adams RD, Victor M, Ropper AH. Principles of Neurology. New York: McGraw-Hill; 1998.
Albin RL, Young AB, Penney LB. The functional anatomy of basal ganglia disorders. TINS 1989;12:366–75.
Aubin JE, Bonnelye E. Osteoprotegrin and its ligands: a new paradigma for regulating osteoclastogenesis and bone resorption. Osteoporos Int 2000;11:905–13.
Baldissera F, Hultborn H, Illert M. Integration in Spinal Neuronal Systems. In: Brooks VB (ed). Handbook of Physiology. Bethesda: American Physiological Society; 1981.
Favus MJ. Primer of the metabolic bone diseases and disorders of mineral depositions. New York: Raven Press; 1993.
Einer LT, Mehta AD, Spudich A. Characterization of single actin-myosin interactions. Biophys J 1995:291–7.
Humphrey DR, Freund HJ (eds). Motor Control: Concepts and Issues. Chichester: Wiley & Sons; 1991.
Ittel TH, Sieberth H-G, Matthlaß HH (Hrsg). Aktuelle Aspekte der Osteologie. Berlin: Springer; 1992.
Jeannerod M. The neural and behavioural organisation of goal-directed movements. Oxford: Clarendon; 1988.
Kandel ER, Schwartz JH, Jessel TM. Neurowissenschaften. Heidelberg: Spektrum; 1996.
Katz AM. Molecular biology of calcium channels in the cardiovascular system. Am J Cardiol 1997;80:171–221.
Kogler H, Rüegg JC. Cardiac contractility: modulation of myofibrillar calcium sensitivity by beta-adrenergic stimulation. Isr J Med Sci 1997;33:1–7.
Lehmann-Horn F, Rüdel R. Molecular pathophysiology of voltage-gated ion channels. Rev Physiol Biochem Pharmacol 1996; 128:195–268.
Lieber RL, Bodinc-Fowler SC. Skeletal muscle mechanics: Implications for rehabilitation. Phys Ther 1993;73:844–56.
Löffler G, Petrides PE. Biochemie und Pathobiochemie. Berlin: Springer; 1997.
Matthews PBC. Mammalian Muscle Spindle Receptors and their Central Actions. London: Arnold; 1972.
Nanes MS. Tumor necrosis factor-alpha: molecular and cellular mechanisms in skeletal pathology. Gene 2003;321:1–15.
Osteoporosis and Bone Physiology. URL: http://courses.washington.edu/bonephys/. Zuletzt besucht: März 2004.
Pollähne W, Grieser T, Pfeifer M, Minne HM. Diagnostik und Differentialdiagnostik primärer und sekundärer Osteoporosen. Stuttgart: Thieme; 1996.
Porter R, Lemon R. Corticospinal Function and Voluntary Movement. Monographs of the Physiological Society. New York: Oxford University Press; 1993.
Raisz LG. Physiology of bone. In: Becker KL (ed). Principles and Practice of Endocrinology and Metabolism. Philadelphia: Lippincott; 1995.
Somlyo AP, Somlyo AV. Smooth muscle: excitation contraction coupling, contractile regulation, and the crossbridge cycle. Alcohol Clin Exp Res 1994;18:138–43.

5 Integrative Funktionen des Nervensystems

Aggleton JP (ed). The Amygdala: Neurobiological Aspects of Emotion, Memory and Mental Dysfunction. New York: Wiley-Liss; 1992.
Aggleton JP (Hrsg). The Amygdala: a functional analysis. Oxford: Oxford University Press; 2000.
Baddeley AD. Is working memory still working? Am Psychol 2001; 56:851–64.
Bear MF, Connors BW, Paradiso M. Neuroscience: Exploring the Brain. Baltimore: Williams & Wilkins; 1996.
Birbaumer N, Schmidt RF (Hrsg). Biologische Psychologie. Berlin: Springer; 1996.
Birbaumer N, Schmidt RF. Zirkadiane Periodik, Schlaf und Traum. In: Biologische Psychologie. Berlin: Springer; 1996:538–65.
Bradley M. Emotion and Motivation. In: Cacioppo JT, Tassinary LG, Berntson GG (eds). Handbook of Psychophysiology. 2nd ed. Cambridge University Press:602–42.
Bradley M. Emotion and Motivation. In: Cacioppo JT, Tassinary LG, Berntson GG (Hrsg). Handbook of Psychophysiology. 2. Auflage. Cambridge University Press: 602–42.
Caspers H, Speckmann E-J. DC Potential Shifts in Paroxysmal States. In: Jasper HH, Ward AA, Pope A (eds). Basic Mechanisms of the Epilepsies. Boston: Little, Brown & Co.; 1969.
Caspers IL. DC Potentials Recorded Directly from the Cortex. In: Remond A (ed). Handbook of Electroencephalography and Clinical Neurophysiology. Vol. 10, Part A. Amsterdam: Elsevier; 1974.
Creutzfeldt OD, Houchin L. Neuronal Basis of EEG Waves. In: Remond A (ed). Handbook of Electroencephalography and Clinical Neurophysiology. Vol. 2, Part C. Amsterdam: Elsevier; 1971.
Dudai Y. The Neurobiology of Memory. Concepts, findings, trends. Oxford: Oxford University Press; 1989.
Fell J, Klaver P, Lehnertz K, Grunewald T, Schaller C, Elger CE, Fernandez G. Human memory formation is accompanied by rhinal-hippocampal coupling and decoupling. Nat Neurosci 2001;4:1159–64.
Frackowiak RSJ, Friston KJ, Frith CD, Dolan RJ, Mazziotta JC. Human Brain Function. San Diego: Academic Press; 1997.
Haschke W, Speckmann E-J, Roitbak AI (eds). Slow Potential Changes in the Brain. Boston: Birkhäuser; 1992.
Hobson JA. Schlaf. Gehirnaktivität im Ruhezustand. Heidelberg: Spektrum der Wissenschaft; 1990.
Kandel ER, Schwartz TM, Jessel TM. Neurowissenschaften. Heidelberg: Spektrum; 1996.
Kugler J. Elektroenzephalographie in Klinik und Praxis. 3. Aufl. Stuttgart: Thieme; 1981.
LeDoux J. The Emotional Brain. New York: Touchstone Books; 1996.
LeDoux J. The emotional brain. New York: Touchstone Books; 1996.
Leutner V. Schlaf, Schlafstörungen, Schlafmittel. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft; 1993.
Lux HD. Entstehung des Elektroenzephalogramms (EEG). In: Simon O (Hrsg). Das Elektroenzephalogramm. München: Urban & Schwarzenberg; 1977.

Markowitsch H. Neuropsychologie des menschlichen Gedächtnisses. Digest Rätsel Gehirn. Spektrum der Wissenschaft; 2002;3:52–61.
Meier-Ewert KH. Tagesschläfrigkeit. Weinheim: Edition Medizin VCH; 1989.
Merten J. Einführung in die Emotionspsychologie. Stuttgart: Kohlhammer; 2003.
Nicolls JG, Martin AR, Walace BG. From Neuron to Brain. Sunderland (Mass.): Sinauer; 1992.
Niedermeyer E, Lopes Da Silva F (eds). Electroencephalography. Basic Prinicples, Clinical Applications and Related Fields. München: Urban & Schwarzenberg; 1982.
Otto JH, Euler HA, Mandl H. Emotionspsychologie. Weinheim: Beltz PVU; 2000.
Otto JH, Euler HA, Mandl H. Emotionspsychologie. Weinheim: Beltz, Psychologie Verlags Union; 2000.
Posner MI, Desimone R (eds). Current Opinion in Neurobiology. Vol. 8, No. 2. Cognitive Neuroscience. London: Current Biology Publications; 1998.
Rahmann H. Das Gedächtnis. München: JF Bergmann; 1988.
Schläfke M, Gehlen W, Schäfer Th (Hrsg). Schlaf und schlafbezogene autonome Störungen. Bochum: Brockmeyer; 1991.
Schmidt-Atzert L. Emotionspsychologie. Stuttgart: Kohlhammer; 1996.
Schmidt-Atzert L. Emotionspsychologie. Stuttgart: Kohlhammer; 1996.
Schönberger J. Musik und Emotionen. Grundlagen, Forschung, Diskussion. VDM Verlag Dr. Müller; 2006.
Sereno MI, Allman JM. Cortical visual areas in mammals. In: Leventhal A (ed.). The Neural Basis of Visual Function. London: Macmillan; 1991.
Speckmann E-J, Caspers H (eds). Origin of Cerebral Field potentials. Stuttgart: Thieme; 1979.
Speckmann E-J, Elger CE, Altrup U. Neurophysiologic basis of the EEG. In: Wyllie E (ed). The Treatment of Epilepsy: Principles and Practice. 2nd ed. Philadelphia: London: Lea & Febiger; 1997.
Speckmann E-J, Elger CE. Neurophysiological basis of the EEG and of DC potentials. In: Niedermeyer E, Lopes Da Silva F (eds). Electroencephalography. Basic principles, clinical applications and related fields. 3rd ed. München: Urban & Schwarzenberg; 1993.
Springer SP, Deutsch G. Linkes – rechtes Gehirn. 3. Aufl. Heidelberg: Spektrum; 1995.
Stöhr M, Dichgans J, Buettner UW, Hess ChW, Altenmüller E. Evozierte Potentiale. 3. Aufl. Heidelberg: Springer; 1996.
Zschocke St, Speckmann E-J (eds). Basic Mechanisms of the EEG. Boston: Birkhäuser; 1993.
Zschocke St. Klinische Elektroenzephalographie. Heidelberg: Springer; 1995.

6 Blut

Alberts B, Bray D, Lewis J, Raff M, Roberts K, Watson JD. Molekularbiologie der Zelle. Weinheim: VCH Verlagsgesellschaft; 1995.
Buller HR, ten Cate T. Coagulation and platelet activation pathways. A review of the key components and the way in which these can be manipulated. Eur Heart J 1995;16(Suppl):8–10.
Fauci AS, Braunwald E, Isselbader KJ, Wilson JD, Martin IB, Kasner DL, Hauser SL, Longo DL (Hrsg). Harrison's Principles of Internal Medicine. New York: McGraw-Hill; 1998.
Zweidimensionale Gelelektrophorese, http://us.expasy.org/ch2d/.

7 Abwehr und Immunität

Beutler B. Innate immunity: an overview. Molecular Immunology 2004;40:845–59.
Hayashi F, Means TK, Luster AD. Toll-like receptors stimulate human neutrophil function. Phagocytes 2003;102(7):2660–9.
Holländer GA (Hrsg.). Immunologie. München: Urban und Fischer; 2005.
Janeway CA, Travers P, Walport M, Shlomchik MJ. Immunologie. 5. Aufl. Heidelberg: Spektrum; 2002.
Lenke H, Lange H. Langzeitschutz durch Muttermilch. Spektrum der Wissenschaft, Oktober 2005: 66–72.
Murphy JE, Tedbury PR, Homer-Vanniasinkam S, Walker JH, Ponnambalam S. Biochemistry and cell biology of mammalian scavenger receptors. Atherosclerosis 2005;182:1–15.
Platt N, Gordon S. Is the class A macrophage scavenger receptor (SR-A) multifunctional? – The mouse's tale. The Journal of Clinical Investigation 2001;108(5):649–54.
Rattazzi M, Faggin E, Bertipaglia B, Pauletto P. Innate immunity and atherogenesis. Lupus 2005;14:747–51.
Ritchie GE, Moffatt BE, Sim RB, Morgan BP, Dwek RA, Rudd PM. Glycosylation and the complement system. Chemical Reviews 2002;102(2):305–19.

8 Herz-Kreislauf-Funktion

Berne RM, Levy MN. Cardiovascular Physiology. St. Louis: Mosby; 1997.
Cowley AW Jr. Long-term control of arterial blood pressure. Physiol Rev 1992;72:231–300.
Di Nicolantonio R, Imai T, Murakami KM, Yamori Y. Hypertension: genes, environment, or both? News Physiol Sci 1991; 6:174–7.
Greger R, Windhorst U. Comprehensive Human Physiology. Heidelberg: Springer; 1996.
Guyton AC, Hall JF. Textbook of Medical Physiology. Philadelphia: Saunders; 1996.
Guyton AG. Long-term arterial pressure control: an analysis from animal experiments and computer and graphic models. Am J Physiol 1990;259:865–77.
Hainsworth R. The importance of vascular capacitance in cardiovascular control. News Physiol Sci 1990;5:250–4.
Kenner Th, Gauer OH. Untersuchungen zur Theorie der auskultatorischen Blutdruckmessung. Pflügers Arch 1962;275:23–45.
Levick JR. Physiologie des Herz-Kreislauf-Systems. Leipzig: Barth; 1998.
Pearson PJ, Vanhoutte PM. Vasodilator and vasoconstrictor substances produced by the endothelium. Rev Physiol Biochem Pharmacol 1993;122:2–67.
Pickering TG. Physiological aspects of noninvasive ambulatory blood pressure monitoring. News Physiol Sci 1990;5:176–9.
Rothe CF. Mean circulatory filling pressure: its meaning and measurement. J Appl Physiol 1993;74:499–509.
Seymour RS, Hargens AR, Pedley TJ. The heart works against gravity. Am J Physiol 1993;265:715–20.

9 Atmung

Andrews P, Widdicombe J. Pathophysiology of the Gut and Airways. London, UK: Portland Press, The Physiological Society London; 1993.
Fabel H. Pulmologie. 2. Aufl. München: Urban & Schwarzenberg; 1995.
Farhi LE, Tenney SM. Handbook of Physiology, Section 3: The Respiratory System. Vol. IV. Bethesda: American Physiological Society; 1987.
Grippi MA. Pulmonary Pathophysiology. Philadelphia, USA: Lippincott-Raven; 1995.
Nunn LF. Applied Respiratory Physiology. London: Butterworth; 1987.
Piiper J. Physiologie der Atmung. In: Gauer OH, Kramer K, Jung R (Hrsg). Physiologie des Menschen Bd. 6. München: Urban & Schwarzenberg; 1975.
Richter DW, Spyer SKM. Cardio-respiratory Control. In: Loewy AD, Spyer KM (eds). Central Regulation of Autonomic Functions. New York: Oxford University Press; 1990.
Ullmer WT, Reichel G, Nolte D, Islam MS. Die Lungenfunktion. 5. Aufl. Stuttgart: Thieme; 1991.
Weibel E. The Pathway for Oxygen. Cambridge, Massachusetts: Harvard University Press; 1984.
West JB. Respiratory Physiology. Philadelphia, USA: Williams & Wilkins; 1995.

10 Niere

Brenner BM, Rector Jr. FC. The Kidney. 6th ed. Philadelphia W.B. Saunders; 2000.
Greger R. Introduction to Renal Function, the Formation of Filtrate. In: Greger R, Windhorst U (eds). Human Physiology, from Cellular Mechanisms to Integration. Heidelberg: Springer; 1996.

Greger R. Principles of Renal Transport, Concentration and Dilution of Urine. In: Greger R, Windhorst U (eds). Human Physiology, from Cellular Mechanisms to Integration. Heidelberg: Springer; 1996.
Greger R. Renal Handling of Individual Solutes of the Glomerular Filtrate. In: Greger R, Windhorst U (eds). Human Physiology, from Cellular Mechanisms to Integration. Heidelberg: Springer; 1996.
Seldin DW, Giebisch G. The Kidney: Physiology and Pathophysiology. 3rd ed. Lippincott Williams & Wilkins; 2000.

11 Säure-Basen-Haushalt

Begemann H, Rastetter J (Hrsg). Klinische Hämatologie. Stuttgart: Thieme; 1993.
Düsing R. Säure-Basen-Haushalt. In: Siegenthaler W (Hrsg). Klinische Pathophysiologie. 7. Aufl. Stuttgart: Thieme; 1994.
Farhi LE, Tenney SM (eds). Handbook of Physiology, Section 3: The Respiratory System. Vol IV. Bethesda: American Physiological Society; 1987.
Müller-Plate O. Säure-Basen-Haushalt und Blutgase. Pathobiochemie, Klinik, Methodik. Stuttgart: Thieme; 1982.
Siggaard-Andersen O. The Acid-Base Status of the Blood. Copenhagen: Munksgaard; 1974.

12 Wasser- und Salzhaushalt

Deetjen P, Boylan JW, Kramer K. Niere und Wasserhaushalt. In: Gauer OH, Kramer K, Jung R (Hrsg). Physiologie des Menschen, Bd. 7. 3. Aufl. München: Urban & Schwarzenberg; 1976.
Massry SG, Glassock RL. Textbook of Nephrology. 3rd ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1995.
Seldin DW, Giebisch G. The Kidney. Physiology and Pathophysiology. 3rd ed. Lippincott Williams & Wilkins; 2000.
Siegenthaler W. Klinische Pathophysiologie. 7. Aufl. Stuttgart: Thieme; 1994.

13 Physiologie des Magen-Darm-Trakts

Adibi SA. The oligopeptide transporter (Pept-1) in human intestine: biology and function. Gastroenterology 1997;113:332–40.
Aldini R, Roda A, Montagnani M, Roda E. Bile acid structure and intestinal absorption in the animal model. Ital J Gastroenterol 1995;27:141–4.
Cummings JH, Englyst HN. Gastrointestinal effects of food carbohydrate. Am J Clin Nutr 1995;61/4(Suppl):938–45.
Gershon MD. Genes and lineages in the formation of the enteric nervous system. Curr Opin Neurobiol 1997;7:101–9.
Gudmand-Hoyer E, Skovbjerg H. Disaccharide digestion and maldigestion. Scand J Gastroenterol 1996;216(Suppl):111–21.
Holst JJ, Fahrenkrug L, Stadil F, Rehfeld JF. Gastrointestinal endocrinology. Scand J Gastroenterol 1996;216(Suppl):27–38.
Husebye E. Gastrointestinal motility disorders and bacterial overgrowth. J Intern Med 1995;237:419–27.
Johnson LR, et al Physiology of the Gastrointestinal Tract. 3rd ed. Philadelphia: Raven Press; 1994.
Lentze MJ. Molecular and cellular aspects of hydrolysis and absorption. Am J Clin Nutr 1995;61/4(Suppl):946–51.
Macdonald JA. Physiological regulation of gastric emptying and glucose absorption. Diabet Med 1996;13/9(Suppl. 5):11–5.
Olson AL, Pessin LE. Structure, function and regulation of the mammalian facilitative glucose transporter gene family. Am Rev Nutr 1996;16:235–56.
Pasini B, Ceccherini J, Romeo G. RET mutations in human disease. Trends Genet 1996;12(4):138–44.
Ushijima K, Riby JE, Kretchmer N. Carbohydrate malabsorption. Pediatr Clin North Am 1995;42:899–915.

14 Energiehaushalt und Ernährung

Auwerx J, Staels B. Leptin. Lancet 1998;351:737–42.
Aw TY, Jones DP. Secondary bioenergetic hypoxia. J Biol Chem 1982;257:8997–9004.
Aw TY, Jones DP. Control of glucuronidation during hypoxia. Biochem J 1984;219:707–12.
Aw TY, Jones DP, O'Shannessy DJ, Priest JH, Priest RE. Oxygen dependence of oestrogen production by human placental microsomes and cultured choriocarcinoma cells. J Steroid Biochem 1985;22:753–8.
Björntorp P. Obesity. Lancet 1997;350:423–6.
D'Amato RJ, Loughnan MS, Flynn E, Folkmann L. Thalidomide is an inhibitor of angiogenesis. Proc Natl Acad Sci USA 1994; 91:4082–5.
Deutsche Gesellschaft für Ernährung. Ernährungsbericht 1996. Frankfurt am Main: Deutsche Gesellschaft für Ernährung e. V.; 1996.
Fauci SF, Braunwald E, Isselbacher KJ, Wilson JD, Martin LB, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL. Harrison's Principles of Internal Medicine. New York: McGraw-Hill; 1998.
Frappell P, Lanthier C, Baudinette RV, Mortola JP. Metabolism and ventilation in acute hypoxia: a comparative analysis in small mammalian species. Am J Physiol 1992;262:1040–6.
Ganong WF. Review of Medical Physiology. 18th ed. Connecticut: Appleton & Lange; 1997.
Gibney M et al (eds). The Nutrition Society Textbook Series. Vol. 1 Human Nutrition, Vol. 2 Nutrition & Metabolism, Vol. 3 Clinical Nutrition, Vol. 4 Public Health Nutrition. Oxford, Blackwell 2005.
Guyton AC, Hall JE. Textbook of Medical Physiology. Philadelphia: W. B. Saunders; 1996.
Hochachka PW, Clark CM, Brown WD, Stanley C, Stone CK, et al The brain at high altitude: hypometabolism as a defence against chronic hypoxia? J Cereb Blood Flow Metab 1994;14:671–9.
Höper J. Influence of Local Oxygen Deficiency on Function and Integrity of Liver, Kidney and Heart. Stuttgart: Gustav Fischer; 1991.
Kessler M. Lebenserhaltende Mechanismen bei Sauerstoffmangel und bei Störungen der Organdurchblutung. Mitteilungen der Max-Planck Gesellschaft, Heft 6;1974:444–63.
Kessler M, Höper J, Krumme BA. Monitoring of tissue perfusion and cellular function. Anesthesiol 1976;45:184–97.
Kubota M. Study on proliferation and function of periodontal ligament fibroblasts and osteoblastic cells under hypoxia. Kokubyo Gakkai Zasshi 1989;56:473–84.
Müller MJ. Ernährungsmedizinische Praxis, 2. Auflage. Heidelberg, Springer 2007.
Shils M et al (eds). Modern Nutrition in Health and Disease, 10. Auflage. Philadelphia, Lippincott, Williams & Wilkins 2006.
Shweiki D, Itin A, Soffer D, Keshet E. Vascular endothelial growth factor induced by hypoxia may mediate hypoxyinitiated angiogenesis. Nature 1992;39:843–5.
Stryer L. Biochemie. Heidelberg: Spektrum; korr. Nachdruck 1994.
Ziegler EE, Filer LJ jr. Present Knowledge in Nutrition. Washington: International Life Sciences Institute; 1996.

15 Wärmehaushalt und Temperaturregulation

ÜBERSICHTSARBEITEN

Adolph EF, and Associates. Physiology of Man in the Desert. New York: Interscience; 1947.
Aschoff J, Günther B, Kramer K. Energiehaushalt und Temperaturregulation. München: Urban & Schwarzenberg; 1971.
Bligh J. Temperature Regulation in Mammals and Other Vertebrates. Amsterdam: North Holland Press; 1973.
Bligh J, Moore RE. Essays on Temperature Regulation. Amsterdam: North Holland Press; 1972.
Boulant JA, Dean JB. Temperature Receptors in the Central Nervous System. Annu Rev Physiol 1986;48:639–54.
Clark RP, Edholm OG. Man and his Thermal Environment. London: Arnold; 1985.
Folk GE: Textbook of environmental physiology. Lea & Febiger, Philadelphia 1974Clark

RP, OG Edholm: Man and his Thermal Environment. Arnold, London 1985
Fregly MJ, Blatteis CM (eds). Handbook of Physiology. Section 4: Environmental Physiology. Vol. 1. Oxford: Oxford University Press; 1996.
Jessen C. Temperature Regulation in Humans and Other Mammals. Berlin: Springer; 2001.
Kluger MJ. Fever: role of pyrogens and cryogens. Physiol Rev 1991; 71:93–127.
Pandolf KB, Sawka MN, Gonzalez RR. Human performance physiology and environmental medicine at terrestrial extremes. USA: Cooper; 1986.
Precht H, Christophersen J, Hensel H. Temperature and Life. Heidelberg: Springer; 1973.
Schönbaum E, Lomax P. Thermoregulation: Physiology and Biochemistry. New York: Pergamon Press; 1991.
Schönbaum E, Lomax P. Thermoregulation: Pathology, Pharmacology and Therapy. New York: Pergamon Press; 1991.
Simon E, Pierau FK, Taylor DCM. Central and Peripheral Thermal Control of Effectors in Homeothermic Temperature Regulation. Physiol Rev 1986;66:236–300.
Wenzel HG, Piekarski C. Klima und Arbeit. München: Bayerisches Staatsministerium für Arbeit und Sozialordnung; 1982.
Withers PC. Comparative Animal Physiology. Fort Worth; 1992.

WEITERFÜHRENDE LITERATUR

Aschoff J. Thermal conductance in mammals and birds: its dependence on body size and circadian phase. Comp Biochem Physiol (A) 1981;69:611–9.
Barbour HG. Die Wirkung unmittelbarer Erwärmung und Abkühlung der Wärmezentren auf die Körpertemperatur. Arch Exp Pathol Pharmakol 1912;70:1–15.
Barnes BM. Freeze avoidance in a mammal: body temperatures below 0 °C in an arctic hibernator. Science 1989;244:1593–5.
Blatteis CM, Sehic E. Fever: how many circulating pyrogens signal the brain? News Physiol Sci 1997;12:1–9.
Blatteis CM, Sehic E, Li S. Afferent Pathways of Pyrogen Signaling. In: Kluger MJ, Bartfei T, Dinarello C (eds). Molecular mechanisms of fever (Annals of the New York Academy of Sciences, Vol 856). New York: New York Academy of Sciences; 1998:95–107.
Blaxter KL. Energy Metabolism in Animals and Man. Cambridge: Cambridge University Press; 1989:1–336.
Brengelmann GL. Dilemma of body temperature measurement. In: Shiraki K, Yousef MK (eds). Man in stressful environments – thermal and work physiology. Springfield: Thomas; 1987:5–22.
Brinnel H, Cabanac M. Tympanic temperature is a core temperature in humans. J Therm Biol 1989;14:47–53.
Candas V, Libert JP, Vogt JJ. Sweating and sweat decline of resting men in hot humid environments. Eur Appl Physiol 1983; 50:223–34.
Clark RP, Edholm OG. Man and his thermal environment. London: Arnold; 1985:1–253.
Cooper KE, Kenyon JR. A comparison of temperatures measured in the rectum, oesophagus and on the surface of the aorta during hypothermia in man. Br J Surg 1957;44:616–9.
Dawson TJ. Primitive mammals and patterns in the evolution of thermoregulation. In: Bligh J, Moore RE (eds). Essays on temperature regulation. Amsterdam: North-Holland; 1972:1–18.
Edholm OG. Man – hot and cold. London: Edward Arnold; 1978:1–58.
Epstein PR (2005) Climate change and human health. NEJM 353: 1433–1436.
Gagge AP, Gonzales RR. Mechanisms of heat exchange: biophysics and physiology. In: Lee DHK, Falk HL, Murphy SD, Geiger SR (eds). Handbook of physiology, sect 9: Reactions to environmental agents. Bethesda, Md.: American Physiological Society,1996:69–92.
Hensel H, Brück K, Raths P. Homeothermic organisms. In: Precht H, Christophersen J, Hensel H, Larcher W (eds). Temperature and life. Berlin: Springer; 1973:503–761.
Hochachka PW, Gunga HC, Kirsch K. Our ancestral physiological phenotype: An adaptation for hypoxia tolerance and for endurance performance? Proc Natl Acad Sci USA 1998;95:1915–20.
Hochachka PW, Guppy M. Metabolic arrest and the control of biological time. Cambridge, Massachusetts: Harvard University Press; 1987:1–227.
Ingram DL. Evaporative cooling in the pig. Nature 1965; 207:415–6.
Ingram DL, Mount LE. Man and animals in hot environments. Heidelberg: Springer; 1975:1–185.
Keatinge WR, Donaldson GC, Cordioli E, Martinelli M, Kunst AE, Mackenbach JP, Nayha S, Vuori I (2000) Heat related mortality in warm and cold regions of Europe: observational study. BMJ 321: 670–673.
Kellog DL jr., Crandall CG, Liu Y, Charkoudian N, Johnson JM. Nitric oxide and cutaneous active vasodilation during heat stress in humans. J Appl Physiol 1998;85:824–9.
Kellog DL jr., Liu Y, Kosiba IF, O'Donnell D. Role of nitric oxide in the vascular effects of local warming of the skin in humans. J Appl Physiol 1999;86:1185–90.
Kerslake DMcK. The Stress of Hot Environments. Cambridge: University Press; 1972:1–316.
Kirsch K, Kaul A, Gunga H-C, Roedler HD. Physikalische Klimafaktoren. In: Hierholzer K, Schmidt RF (Hrsg). Pathophysiologie des Menschen. Weinheim: VCH Verlagsgesellschaft; 1991:40.1–40.19.
Kunsch K. Der Mensch in Zahlen. Stuttgart: Gustav Fischer; 1997:1–344.
Maloney SK, Mitchell D. Regulation of ram scrotal temperature during heat exposure, cold exposure, fever and exercise. J Physiol (Lond) 1996;496:421–30.
McLean JA. Loss of Heat by Evaporation. In: Montheit JL, Mount LE (eds). Heat Loss from Animals and Man. London: Butterworths; 1974:19–31.
Meeh K. Oberflächenmessungen des menschlichen Körpers. Z Biol 1879;15:425–58.
Mitchell D. Convective heat transfer from man and other animals. In: Monteith JL, Mount LE (eds). Heat loss from animals and man. London: Butterworths; 1974:59–76.
Monteith JL. Principles of Environmental Physics. London: Arnold; 1975:1–241.
Nadel ER. Die Wärmeregulation bei hoher bzw. kalter Außentemperatur. In: Spephard RJ, Astrand P-O (Hrsg). Ausdauer im Sport. Köln: Deutscher Ärzte-Verlag; 1993:173–81.
Ogawa T, Sugenoya J. Pulsatile sweating and sympathetic sudomotor activity. Jpn J Physiol 1993;43:275–89.
Patz JA, Campbell-Lendrum D, Holloway T, Foley JA (2005) Impact of regional climate change on human health. Nature 438: 310–317.
Sernetz M. Die fraktale Geometrie des Lebendigen. Spektrum der Wissenschaft 2000;7:72–9.
Simon E, Rautenberg W, Thauer R, Iriki M. Die Auslösung von Kältezittern durch lokale Kühlung im Wirbelkanal. Pflügers Arch 1964;281:309–31.
Reidy SP, Weber J-M. Accelerated substrate cycling. A new energy-wasting role for leptin in vivo. Am J Physiol Endocrinol Metab 2002;282:E312–17.
Taylor CR. Exercise and environmental heat loads: different mechanisms for solving different problems? In: Robertshaw D (ed). International review of physiology, vol 15. Environmental physiology II. Baltimore: University Park Press; 1977:119–46.
Van Baak MA. The peripheral sympathetic nervous system in human obesity. Obesity reviews 2001;2:3–14.
Werner J, Buse M. Temperature profiles with respect to inhomogeneity and geometry of the human body. J Appl Physiol 1988; 65:1110–8.
Wiedemann E. Physikalische Therapie. Berlin: Walter de Gruyter; 1987:1–996.
Zachariah SB, Zachariah A, Ananda R, Stewart JT. Hypothermia and thermoregulatory derangements induced by valproic acid. Neurology 2000;55:150–1.
Zuntz N, Schumburg. Studien zu einer Physiologie des Marsches. Berlin: Hirschwald; 1901:1–361.

16 Haut

Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH, Burgdorf WHC, Landthaler M. Dermatologie und Venerologie. 5. Aufl. Berlin: Springer; 2005.

Fritsch P. Dermatologie Venerologie. 2. Aufl. Berlin: Springer; 2004.

Gallo RL, Murakami M, Ohtake T, Zaiou M. Biology and clinical relevance of naturally occurring antimicrobial peptides. J Allergy Clin Immunol 2002;110:823–31.

Goldsmith LA. Biochemistry and physiology of the skin. New York: Oxford University Press; 1983.

Görge T, Schneider SW, Steinhoff M. Atopische Dermatitis – Pathophysiologischer Hintergrund, wissenschaftlicher Status quo und therapeutische Strategien. Medizinische Monatsschrift für Pharmazeuten; 2005:267–76.

Hamberger B, Norberg KA. Histochemical Demonstration of Catecholamines in Fresh Frozen Sections. J Histochem Cytochem 1964;12:48–9.

Höger PH. Kinderdermatologie. 1. Aufl. Stuttgart: Schattauer; 2004.

Hotchin NA, Kovach NL, Watt FM. Functional down-regulation of alpha 5 beta 1 integrin in keratinocytes is reversible but commitment to terminal differentiation is not. J Cell Sci 1993;106(Pt 4):1131–8.

Kydonieus AF, Wille JJ. Biochemical Modulation of Skin Reactions: Transdermals, Topicals, Cosmetics. 1. Aufl. CRC Press; 1999.

Leonhardt H. Histologie, Zytologie und Mikroanatomie des Menschen. 8. Aufl. Stuttgart: Thieme; 1990.

Meirowsky E. Über Pigmentbildung in vom Körper losgelöster Haut. Frankfurter Z Pathol 1909;2:438–48.

Roosterman D, Goerge T, Schneider SW, Bunnett NW, Steinhoff M. Neuronal Control of Skin Function: The Skin as a Neuroimmunological Organ. Physiol Rev 2006;86:1309–79.

Streilein JW. Lymphocyte traffic, T-cell malignancies and the skin. J Invest Dermatol 1978;71:167–71.

Suter MM, Crameri FM, Olivry T, Mueller E, von Tscharner C, Jensen PJ. Keratinocyte biology and pathology. Vet Derm 1997;8:67–100.

Zasloff M. Antimicrobial peptides in health and disease. N Engl J Med 2002;347:1199–200.

17 Reproduktion

Cooper TG. Epididymis. In: Neill JD, Knobil E (eds) Encyclopedia of Reproduction. San Diego: Academic Press; 1998.

Diedrich K (Hrsg.). Endokrinologie und Reproduktion. 4. Aufl. München: Urban & Fischer; 2001.

Diedrich K (Hrsg.). Gynäkologie und Geburtshilfe. Heidelberg: Springer; 2000.

Nieschlag E, Behre HM (Hrsg). Andrologie: Grundlagen und Klinik der reproduktiven Gesundheit des Mannes. 2. Aufl. Heidelberg: Springer; 2000.

Nieschlag E, Behre HM (Hrsg). Testosterone: Action, Deficiency, Substitution. 3rd ed. Cambridge University Press; 2004.

18 Koordination spezieller Organfunktionen

Felig P, Baxter JD, Frohman LA (eds). Endocrinology and Metabolism. New York: McGraw-Hill; 2001.

Greenspan FS, Gardner GD. Basic & Clinical Endocrinology. New York: Lange Medical Books/McGrawHill; 2004.

Griffin JE, Ojeda SR. Textbook of Endocrine Physiology. New York: Oxford University Press; 2000.

Kacsoh, B. Endocrine Physiology. Appleton & Lange; 2000.

Nussey S, Whitehead SA. Endocrinology. An integrated Approach. BIOS Scientific Publishers Limited; 2001.

Robertson D, Low PA, Polinski RJ. Primer of the Autonomic Nervous System. London: Academic Press; 1996.

Wilson JD, Foster DW. William's Textbook of Endocrinology. Philadelphia: Saunders; 1998.

19 Leistung

Heck H (Hrsg.: Trainerakademie Köln e. V.). Energiestoffwechsel und medizinische Leistungsdiagnostik. Schorndorf: Hofman; 1990.

Göpfert H, Bernsmeier A, Stufler R. Über die Steigerung des Energiestoffwechsels und der Muskelinnervation bei geistiger Arbeit. Pflügers Arch 1953;256:304–20.

Komi PV (ed). Strength and Power in Sports. In: Encyclopaedia of Sports Medicine, Vol 111. London: Blackwell Scientific; 1992.

Marées H de. Sportphysiologie. 8. Aufl. Köln: Sport und Buch Strauß; 1996.

Mellerowicz H, Meller W. Training. Heidelberg: Springer; 1972.

Saltin B. Metabolic fundamentals in exercise. Med Sci Sports 1973;3:137–46.

Weicker H, Strobel G. Biochemisch-physiologische Grundlagen und ihre sportartspezifische Bedeutung. In: Sportmedizin. Stuttgart: Gustav Fischer; 1994.

20 Altern und Tod

Ames BN, Shigenaga MK, Hagen TM. Oxidants, antioxidants and the degenerative diseases of aging. Proc Natl Acad Sci USA 1993; 90:7915–22.

Darial NN, Korsmeyer SJ. Cell death: Critical control points. Cell 2004;116:205–19.

Doseff AI. Apoptosis: The sculptor of development. Stem Cells Dev 2004;13:473–83.

Edinger AL, Thompson CB. Death by design: Apoptosis, necrosis and autophagy. Curr Opin Cell Biol 2004;16:663–9.

Folkow B, Svanborg A. Physiology of cardiovascular aging. Physiol Rev 1993;73:725–64.

Itzhaki RF, Wozniak MA. Herpes simplex virus type 1, apoliprotien E, and cholesterol: A dangerous liaison in Alzheimer's disease and other disorders. Prog Lipid Res 2006;45:73–90.

Lakatta FG. Cardiovascular regulatory mechanisms in advanced age. Physiol Rev 1993;73:413–67.

Majno G, Joris I. Apoptosis, oncosis and necrosis. An over view of cell death. Am J Pathol 1995;146:3–15.

Ort WC, Sohal RS. Extension of life-span by overexpression of superoxide dismutase and catalase in drosophila melanogaster. Science 1994;263:1128–30.

Pierpaoli W, Regelson W. Pineal control of aging: Effect of melatonin and pineal grafting on aging mice. Proc Natl Acad Sci USA 1994;91:787–91.

Platt D. Handbuch der Gerontologie. Stuttgart: Gustav Fischer; 1994.

Rubinstein DL. The genetics of Alzheimer's disease. Prog Neurobiol 1997;52:447–54.

Schmitz C, Rutten BPF, Pielen A, et al Hippocampal neuron loss exceeds amyloid plaque load in a transgenic mouse model of Alzheimer's disease. Am J Pathol 2004;164:1495–502.

Schneider EL, Rowe LW. Handbook of the Biology of Aging. 4th ed. San Diego: Academic Press; 1995.

Terry RD, Katzmann R, Bick KL. Alzheimer Disease. New York: Raven Press; 1994.

Timio M, Verdecchia P, Venanzin S, et al Age and blood pressure changes. A 20 year follow-up study in nuns in a secluded order. Hypertension 1988;12:457–61.

Quellenverzeichnis

1.1 Modifiziert nach: Speckmann E-J. Einführung in die Neurophysiologie. 2. Aufl. Darmstadt: Wissenschaftliche Buchgesellschaft; 1988.

1.2 Modifiziert nach: Speckmann E-J, Schulze H. Der Versorgungsteil des Organismus. Darmstadt: Wissenschaftliche Buchgesellschaft; 1990.

2.1 Modifiziert nach: Speckmann E-J, Schulze H. Der Versorgungsteil des Organismus – Einführung in die vegetative Physiologie. Darmstadt: Wissenschaftliche Buchgesellschaft; 1990.

2.2 Modifiziert nach: Modeja M, Münster.

2.3 Modifiziert nach: Eccles JC. The Physiology of Nerve Cells. Baltimore: John Hopkins; 1959, und Schütz E, Caspers H, Speckmann E-J. Physiologie. München: Urban & Schwarzenberg; 1982.

2.4 Modifiziert nach: ten Bruggencate G. Medizinische Neurophysiologie. 16. Aufl. Stuttgart: Thieme; 1984.

2.5 Modifiziert nach: Speckmann E-J, Wittkowski W. Bau und Funktion des menschlichen Körpers. München: Urban & Fischer; 1998.

2.6 Modifiziert nach: Mußhoff U, Münster.

2.7 Modifiziert nach: Schütz E, Caspers H, Speckmann E-J. Physiologie. München: Urban & Schwarzenberg; 1982.

3.1 Modifiziert nach: Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM (eds). Principles of Neural Science. 4th ed. New York: McGraw-Hill; 2000.

3.2 Modifiziert nach: Gillespie, Walker. Nature 2001; 413:194–202.

3.3 Modifiziert nach: Patton HD, Fuchs AF, Hille B, Scher AM, Steiner R (eds). Textbook of Physiology. Vol. 1, Philadelphia: Saunders; 1989.

3.4 Modifiziert nach: Kandel ER, Schwartz JH. Principles of Neural Science. Amsterdam: Elsevier; 1985.

3.5 Modifiziert nach: Purves D, Augustine GJ, Fitzpatrick D, Katz LC, LaMantia AS, McNamara JO, Williams SM (eds). Neuroscience. 2nd ed. Sunderland: Sinauer; 2001.

3.6 Modifiziert nach: McKemy DD, Neuhausser WM, Julius D. Identification of a cold receptor reveals a general role for TRP channels in thermosensation. Nature 2002;416:52–8.

3.7 Modifiziert nach: Lewis. Pain. New York: Macmillan; 1942.

3.8 Modifiziert nach: Penfield W, Rasmussen T. The Cerebral Cortex of Man. New York: Macmillan; 1950.

3.9 Modifiziert nach: Scholz J, Woolf CJ. Can we conquer pain? Nature Neuroscience 2002;Pt 5:1062–7.

3.10 Modifiziert nach: Cesare P, McNaughton P. Peripheral Pain Mechanisms. Curr Opin Neurobiol 1997;7:493–9.

3.11 Modifiziert nach: Netter FH. Nervensystem II – Klinische Neurologie. Stuttgart: Thieme; 1989.

3.12 Modifiziert nach: Sandkühler J. Schmerzgedächtnis. Deutsches Ärzteblatt 2001;98:A2725–30.

3.13 Modifiziert nach: Saari JC. The sights along route 65. Nature Genetics 2002;29(1):8–9.

3.14 Modifiziert nach: Winkelmann E. Das neuronale Netzwerk der Retina. Folia ophthalmologica 1982;7:78–94.

3.15 Modifiziert nach: Zrenner E. Neurophysiological Aspects of Color Vision Mechanisms in the Primates. Monograph. Studies of Brain Function Vol. 9. Heidelberg: Springer; 1983.

3.16 Modifiziert nach: Zrenner E. Farbsinnprüfungen: Grundlagen, Messverfahren und Anwendungen bei angeborenen und erworbenen Farbsinnstörungen. In: Lund, Waubke. Bücherei des Augenarztes, Bd. 106. Stuttgart: Enke; 1985.

3.17 Modifiziert nach: Zrenner E. Neue differentialdiagnostische Möglichkeiten in der Sinnesphysiologie. In: Lund, Waubke. Bücherei des Augenarztes, Bd. 106. Stuttgart: Enke; 1985.

3.18 Modifiziert nach: Livingstone MS, Hubel DH. Psychophysical Evidence for Separate Channels for the Perception of Form, Color, Movement and Depth. J Neurol Sci 1987;7:3416–86.

3.19 Modifiziert nach: Benninghoff A. Makroskopische und mikroskopische Anatomie des Menschen; Bd. 3. München: Urban & Schwarzenberg; 1985.

3.20 Modifiziert nach: Büttner U, Büttner-Ennever JA. Present Concepts of Oculomotor Organization. In: Neuroanatomy of the Oculomotor System 1988; 1:3–32.

3.21 Modifiziert nach: Lenoir M. „Promenade around the cochlea", http://www.iurc.montp.inserm.fr/cric/audition/

3.22 Modifiziert nach: Kachar B, Parakkal M, Kurc M, Zhao Y, Gillespie PG. High-resolution structure of hair-cell tip links. Proc Natl Acad Sci USA 2000;97(24):13336–41.

3.23 Modifiziert nach: Russell IJ, Sellick PM. Low-frequency characteristics of intracellularly recorded receptor potentials in guinea-pig cochlear hair cells. J Physiol 1983; 338:179–206.

3.24 Modifiziert nach: Pickles JO. An Introduction to the Physiology of Hearing. 2nd ed. London: Academic Press; 1988.

3.25 Modifiziert nach: Flock A. Transducing mechanisms in the lateral line canal organ receptors. Cold Spring Harbor Symp Quant Biol 1965;30:133–45.

3.26 Modifiziert nach: Spoendlin H. Ultrastructure of the vestibular sense organs. In: Wolfson RJ (ed). The vestibular system and its diseases. Philadelphia: University of Pennsylvania Press; 1966.

3.27 Modifiziert nach: Plattig KH. Physiology of Perception of Odor and Taste. J Food Sci Technol Mysore/India 1976; 13:169–80.

3.28 Modifiziert nach: Mori K, Nagao H, Yoshihara Y. The olfactory bulb: coding and processing of odor molecule information. Science 1999;286:711–5.

3.29 Modifiziert nach: Hick C, Hick A. Intensivkurs Physiologie. 5. Aufl. München: Elsevier; 2006.

3.30 Modifiziert nach: Woolf CJ, Salter MW. Plasticity and pain: role of the dorsal horn. In: McMahon SB, Koltzeburg M (eds). Textbook of Pain. 5. Auflage. Elsevier Churchill Livingstone.

4.1 Modifiziert nach: Welsch U. Histologie. München: Urban & Schwarzenberg; 1997.

4.2 Modifiziert nach: Alberts B, et al Molecular Biology of the Cell. New York: Garland; 1989.

4.3 Modifiziert nach: Gordon AM, Huxley AF, Julian FJ. The variation in isometrictension with sarcomere length in vertebrate muscle fibres. J Physiol 1966;184:170–92.

4.4 Modifiziert nach: Finer JT, Simmons RM, Spudich JA. Piconewton forces and nanometre steps. Nature 1994;368: 113–9.

4.5 Modifiziert nach: Milligan RA, Flicker PF. Structural relationships of actin, myosin and tropomyosin revealed by cryoelectron microscopy. J Cell Biol 1987;105: 29–39.

4.6 Modifiziert nach: Brooks VB. The Neuronal Basis of Motor Control. Oxford: Oxford University Press; 1986.

4.7 Modifiziert nach: Burke RE, et al Physiological Types of Histochemical Profiles in Motor Units of the Cat Gastrocnemius. J Physiol 1973;234:723–48.

4.8 Modifiziert nach: Lullies H, Trinker D. Allgemeine Muskelphysiologie. In: Taschenbuch der Physiologie, Band 2. Jena: Gustav Fischer; 1973.

4.9 Modifiziert nach: Reichel H. Quantitative Beziehungen zwischen Ruhe- und Reizzustand des Skelettmuskels. Z Biol 1936;97:429.

4.10 Modifiziert nach: Berne RM, Levy MN. Physiology. St. Louis: Mosby; 1988.

4.11 Modifiziert nach: Deecke L, et al Voluntary Finger Movement in Man: Cerebral Potentials and Theory. Biol Cybern 1976;23:99.

4.12 Modifiziert nach: Ghez C. Voluntary Movement. In: Kandel ER, et al (eds). Principles of Neural Science. 3rd ed New York: Elsevier.

4.13 Modifiziert nach: Phillips CG, Porter R. Corticospinal Neurones. Their Role in

Movement. Monographs of the Physiol Soc No 34. London: Academic Press; 1977.
4.14 Modifiziert nach: Evarts EV. Pyramidal Tract Activity Associated with a Conditioned Hand Movement in the Monkey. J Neurophysiol 1966;29:1011–27.
4.15 Modifiziert nach: Brinkman. In: Kandel ER, et al (eds). Principles of Neural Science. New York: Elsevier; 1991.
4.16 Modifiziert nach: Roland PE, et al Supplementary Motor Area and Other Cortical Areas in Organization of Voluntary Movement in Man. J Neurophysiol 1980;43:118.
4.17 Modifiziert nach: Lundberg A. Control of Spinal Mechanisms from the Brain. In: Tower DB (ed). The Nervous System. The Basic Neuroscience. New York: Raven Press; 1974.
4.18 Modifiziert nach: Liddell EGT, Sherrington C. Reflexes in Response to Stretch. Proc R Soc B 1924;96:212–42.
4.19 Modifiziert nach: Hunt CC, Kuffler SW. Stretch Receptor Discharges During Muscle Contraction. J Physiol 1951; 113:298–315.
4.20 Modifiziert nach: Crowe A, Matthews PBC. The Effects of Stimulation of Static and Dynamic Fusimotor Fibres on the Responses of Stretching of the Primary Endings of Muscle Spindles. J Physiol 1964;174:109–31.
4.21 Modifiziert nach: Vallbo AB. Discharge Patterns in Human Muscle Spindle Afferents During Isometric Contractions. Acta Physiol Scand 1970;80:552–66.
4.22 Modifiziert nach: Taylor A, Davey MR. Behaviour of Jaw Muscle Stretch Receptor During Active and Passive Movements in the Cat. Nature 1968;220:301–2.
4.23 Modifiziert nach: Schomburg ED. Spinal Sensorimotor Systems and Their Supraspinal Control. Neurosci Res 1990;7:265–340.
4.24 Modifiziert nach: Horak FB, Nashner LM. Central Programming of Postural Movements: Adaptation to Altered Support-Surfaced Configurations. J Neurophysiol 1986; 55:1369–81.
4.25 Modifiziert nach: Fukuda T. Studies on Human DynamicPostures from the Viewpoint of Postural Reflexes. Acta otolaryng 1961;161(Suppl):1–52.
4.26 Modifiziert nach: Albin RL, et al The Functional Anatomy of Basal Ganglia Disorders. TINS 1989;2:366–75.
4.27 Modifiziert nach: Chevalier G, Deniau JM. Disinhibition is a Basic Process in the Expression of Striatal Functions. TINS 1990;13:277–80.
4.28 Modifiziert nach: Ghez C. The Cerebellum. In: Kandel ER, et al (eds). Principles of Neural Science. 3rd ed New York: Elsevier.
4.29 Modifiziert nach: Llinas RR, Walton KD. Cerebellum. In: Shepherd GM (ed). The Synaptic Organization of the Brain. Oxford: Oxford University Press; 1990.
4.30 Modifiziert nach: Eccles JC, et al The Cerebellum as a Neuronal Machine. New York: Springer; 1967.
4.31 Modifiziert nach: Ghez C. The Cerebellum. In: Kandel ER, Schwartz JH (eds). Principles of Neural Science. 2nd ed New York: Elsevier; 1985.
4.32 Modifiziert nach: Dubuc R, et al The Effects of 4-Aminopyridine on the Spinal Cord: Rhythmic Discharges Recorded from the Peripheral Nerves. Brain Res 1986; 369:243–59.
4.33 Modifiziert nach: Forssberg H, Grillner S, Halbertsma J. The Locomotion of the Low Spinal Cat. I. Coordination within a Hindlimb. Acta Physiol Scand 1980;108:269–81.
5.1 Modifiziert nach: Ebe M, Homma I. Leitfaden für die EEG-Praxis: ein Bildkompendium. Stuttgart: Gustav Fischer; 1992.
5.2 Modifiziert nach: Speckmann E-J. Experimentelle Epilepsieforschung. Darmstadt: Wissenschaftliche Buchgesellschaft; 1986.
5.3 Modifiziert nach: Fröscher W. Lehrbuch Neurologie. Berlin: de Gruyter; 1990.
5.4 Modifiziert nach: Olbrich H. Nervenarzt 1987;58:471.
5.5 Modifiziert nach: Feinberg I. Changes in sleep cycle patterns with age. J Psychiatr Res 1974;10:283–306.
5.6 Modifiziert nach: Aschoff J, Wever R. Kern und Schale im Wärmehaushalt des Menschen. Naturwissenschaften 1958; 45:477–85.
5.7 Modifiziert nach: Waugh NC, Norman DA. Primary memory. Psychol Rev 1965;72:89–104.
5.8 Modifiziert nach: Markowitsch H. Neuropsychologie des menschlichen Gedächtnisses. Spektrum der Wissenschaft Digest Rätsel Gehirn 2002;3:52–61.
5.9 Modifiziert nach: Stanton PK, Sejnowski TJ. Associative long-term depression in the hippocampus induced by hebbian covariance. Nature 1989;339(6221):215–8.
5.10 Modifiziert nach: Martin JH. Neuroanatomy: Text and Atlas. 2nd ed. Stanford, CT: Appleton & Lange; 1996.
5.11 Modifiziert nach: Kaas JH. Plasticity of sensory and motor maps in adult mammals. Annu Rev Neuroscie 1991; 14:137–67.
5.12 Modifiziert nach: Elbert T, et al Increased cortical representation of the fingers of the left hand in string players. Science 1995;270:304–7.
5.13 Modifiziert nach: Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM. Principles of Neural Science. 4th ed. New York: McGraw-Hill; 2000.
5.14 Modifiziert nach: Bear MF, Connors BW, Paradiso M. Neuroscience: Exploring the Brain. Baltimore: Williams & Wilkins; 1996.
5.15 Modifiziert nach: Blood AJ, Zatorre RJ. Intensely pleasurable responses to music correlate with activity in brain regions implicated in reward and emotion. Proc Natl Acad Sci USA 2001;98:11818–23.
5.16 Modifiziert nach: Hamm AO, Cuthbert BN, Globisch J, Vaitl D. Fear and the startle reflex: blink modulation and autonomic response patterns in animal and mutilation fearful subjects. Psychophysiology 1997;34(1):97–107.
5.17 Modifiziert nach: Lang PJ, Greenwald MK, Bradley MM, Hamm AO. Looking at pictures: affective, facial, visceral, and behavioral reactions. Psychophysiology 1993; 30(3):261–73.
5.18 Modifiziert nach: Buchel C, Dolan RJ, Armony JL, Friston KJ. Amygdala-hippocampal involvement in human aversive trace conditioning revealed through event-related functional magnetic resonance imaging. J Neurosci 1999;19(24):10869–76.
5.19 Modifiziert nach: Adolphs R, Tranel D, Hamann S, Young AW, Calder AJ, Phelps EA, Anderson A, Lee GP, Damasio AR. Recognition of facial emotion in nine individuals with bilateral amygdala damage. Neuropsychologia 1999;37:1111–7.
5.20 Modifiziert nach: Phillips AG, Fibiger HC. Anatomical and neurochemical substrates of drug reward determined by the conditioned place preference technique. In: Bozarth MA (ed). Methods of assessing the reinforcing properties of abused drugs. New York: Springer; 1987:275–90.
5.21 Modifiziert nach: Lang PH, Bradley M, Cuthbert BN. Motivated Attention: Affect, activation and action. In: Lang PJ, Simons RF, Balaban MT (eds). Attention and Orienting: Sensory and motivational processes. Hillsdale, NJ: Erlbaum; 1997.
5.22 Modifiziert nach: Husain M, Mannan S, Hodgson T, Wojciulik E, Driver J, Kennard C. Impaired spatial working memory across saccades contributes to abnormal search in parietal neglect. Brain 2001;124:941–52.
5.23 Modifiziert nach: Parton A, Husain M. Spatial Neglect. Adv. Clinical Neuroscience & Rehabilitation 2004;4(4): 17–8.
5.24 Modifiziert nach: Mogilner A, Grossman JAI, Ribary U, Joliot M, Volkmann J, Paraport D, Beasley RW, Llinás RR. Somatosensory cortical plasticity in adult humans revealed by magneto-

encephalography. PNAS 1993;90:3593–7.
8.1 Modifiziert nach: Nerbonne JM, Kass RS. Molecular Physiology of Cardiac Repolarization. Physiol Rev 2005;85:1205–53.
8.2 Modifiziert nach: Scoote M, Poole-Wilson PA, Williams AJ. The therapeutic potential of new insights into myocardial excitation – contraction coupling. Heart 2003;89:371–6.
10.1 Modifiziert nach: Hackenthal E, Taugner R. The Juxtaglomerular Apparatus. Berlin: Springer; 1989.
12.1 Modifiziert nach: Schmidt RF, Thews G. Physiologie des Menschen. 26. Aufl. Heidelberg: Springer; 1997.
12.2 Modifiziert nach: Robertson GL. Diseases of the Posterior Pituitary. In: Filling P, et al (eds). Endocrinology and Metabolism. New York: McGraw-Hill; 1981.
12.3 Modifiziert nach: Oberleithner H. Aldosterone-regulated Ion Transporters in the Kidney. Klin Wschr 1990;68:1–4.
13.1 Modifiziert nach: Johnson LR. Gastrointestinal Physiology. 6th ed. St. Louis: Mosby; 2001.
13.2 Modifiziert nach: Thews G, Mutschler E, Vaupel P. Anatomie, Physiologie, Pathophysiologie des Menschen. 4. Aufl. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft; 1991.
13.3 Modifiziert nach: Silbernagl S, Despopoulos A. Taschenatlas der Physiologie. 6. Aufl. Stuttgart: Thieme; 2003.
13.4 Modifiziert nach: Leonhardt H. Taschenatlas der Anatomie. Bd. 2. Stuttgart: Thieme; 1991.
14.1 Modifiziert nach: WHO. Obesity: Preventing and managing the global epidemic. WHO Technical Report Series 894. Genf: WHO; 2000.
14.2 Modifiziert nach: Müller MJ. Ernährungsmedizinische Praxis. Heidelberg: Springer; 1998.
14.3 Modifiziert nach: Müller MJ, et. al. Metabolically active components of fat-free mass and resting energy expenditure in humans: recent lessons from imaging technologies. Obesity reviews 2002;3:113–22.
14.4 Modifiziert nach: Frayn KN. Metabolic Regulation. A Human Perspective. 2nd ed Oxford: Blackwell Publishing; 2003.
14.5 Modifiziert nach: Rosenbaum M, Leibel RL, Hirsch J. Obesity. N Engl J Med 1997;337:396–407.
14.6 Modifiziert nach: Farooqi S, et al Beneficial effects of leptin on obesity, T cell hyporesponsiveness, and neuroendocrine/metabolic dysfunction of human congenital leptin deficiency. Journal of Clinical Investigation 2002; 110:1093–103.
14.7 Modifiziert nach: Cunnane SC, Griffin BA. Nutrition and Metabolism of Lipids. In: Gibney M, et al (eds). Introduction to Human Nutrition. Oxford: Blackwell Publishing; 2002:81–115.
14.8 Modifiziert nach: Young VR, Reeds PJ. Nutrition and metabolism of proteins and aminoacids. In: Gibney M, et al (eds). Introduction in Human Nutrition. Oxford: Blackwell Publishing; 2002:46–68.
14.9 Modifiziert nach: Müller et al An J Clin Nurt 2004; 80: 1379–1390.
15.1 Modifiziert nach: Sumann G, Krismer AC, Wenzel V, Adelsmayr E, Schwarz B, Lindner KH, Mair P. Cardiopulmonary resuscitation after near drowning and hypothermia: restoration of spontaneous circulation after vasopressin. Acta Anaesthesiologica Scandinavia 2003;47:363–5.
15.2 Modifiziert nach: Wenzel HG, Piekarski C. Klima und Arbeit. München: Bayer. Staatsministerium für Arbeit und Sozialordnung; 1982.
15.3 Modifiziert nach: Aschoff J, Wever R. Kern und Schale im Wärmehaushalt des Menschen. Naturwissenschaften 1958; 45:477–85.
15.4 Modifiziert nach: DuBois EF. The Mechanism of Heat Loss and Temperature Regulation. Stanford: Stanford University Press; 1937.
15.5 Modifiziert nach: Hensel H, Brück K, Raths P. Homeothermic Organisms. In: Precht H, Christopherson J, Hensel H, Larcher W (eds). Temperature and Life. Heidelberg: Springer; 1973.
15.6 Modifiziert nach: Wieser W. Bioenergetik. Stuttgart: Thieme; 1986.
15.7 Modifiziert nach: Kleiber M. Der Energiehaushalt von Mensch und Haustier. Berlin: Parey; 1967.
15.8 Modifiziert nach: Thauer R, Wezler K. Der Stoffwechsel im Dienste der Wärmeregulation. Z Gesamte Exp Med 1943;112:95–126.
15.9 Modifiziert nach: Stegemann J. Leistungsphysiologie. Stuttgart: Thieme; 1977.
15.10 Modifiziert nach: Gauer OH, Kramer K, Jung R. Physiologie des Menschen. München: Urban & Schwarzenberg; 1972.
15.11 Modifiziert nach: Keatinge WR. Survival in Cold Water. Oxford-Edinburgh: Blackwell Scientific; 1969.
15.12 Modifiziert nach: Aschoff J, Gerecke U, Wever R. Phase relations between the circadian activity periods and core temperature in humans. Pflügers Arch 1967;295:173–83.
15.13 Modifiziert nach: Schmidt ThH. Thermoregulaorische Größen in Abhängigkeit von Tageszeit und Menstrualzyklus. München: Inaugural Dissertation; 1972.
15.14 Modifiziert nach: Gunga HC, Kirsch K. Die Regulationsbreite der autonomen und morphologischen Anpassungen beim Menschen im Vergleich zur Verhaltensanpassung.
15.15 Modifiziert nach: Fanger PO. Thermal Comfort. Analysis and Applications. In: Environmental Engineering. New York: McGraw-Hill; 1973.
15.16 Modifiziert nach: Kirsch K, Kaul A, Gunga H-C, Roedler HD. Physikalische Klimafaktoren. In: Hierholzer K, Schmidt RF (Hrsg.). Pathophysiologie des Menschen. Weinheim: VCH Verlagsgesellschaft; 1991:40.1–40.19.
16.1 Modifiziert nach: Meves A. Intensivkurs Dermatologie. München: Elsevier 2006.
17.1 Modifiziert nach: Speckmann E.-J., Wittkowski W. Bau und Funktion des menschlichen Körpers. 20. Auflage. München: Elsevier, Urban & Fischer Verlag; 2004.
18.1 Modifiziert nach: Brust JCM. The Practice of Neural Science. New York: McGraw-Hill; 2000.
18.2 Modifiziert nach: Lundberg JM, Änggård A, Fahrenkrug J. Complementary Role of Vasoactive Intestinal Polypeptide (VIP) and Acetylcholine for Cat Submandibular Gland Blood Flow and Secretion. Acta Physiol Scand 1981; 113:329–336.
18.3 Modifiziert nach: Magerl W, Koltzenburg M, Schmitz JM, Handwerker O. Asymmetry and time-course of cutaneous sympathetic reflex responses following sustained excitation of chemosensitive nociceptors in humans. J Auton Nerv Syst 1996;57:63–72.
18.4 Modifiziert nach: Benarroch EE, Sandroni P, Low PA. The Valsalva Maneuver. In: Low PA (ed). Clinical Autonomic Disorders. Evaluation and Management. Boston: Little, Brown & Co.; 1993.
18.5 Modifiziert nach: Wallin BG, Sundlöf G. Sympathetic Outflow to Muscles During Vasovagal Syncope. J Auton Nerv Syst 1982;6:286–92.
18.6 Modifiziert nach: Leimbach WNJ, et al Direct Evidence from Intraneural Recordings for Increased Central Sympathetic Outflow in Patients with Heart Failure. Circulation 1986;73:913–9.
20.1 Modifiziert nach Los M, Mozoluk M, Ferrari D, et al Activation and Caspase-mediated Inhibition of PARP: A Molecular Switch between Fibroblast Necrosis and Apoptosis in Death Receptor Signaling. Molecular Biology of the Cell 2002; 13: 978–88, Abb. 1A.

This page intentionally left blank

Sachregister

Die *kursiv* gestellten Seitenzahlen verweisen auf Fundstellen im Kapitel 21 „Physiologische Methodik", das Sie online finden.

A
AB0-System 328–329
– Antikörpersuchtest 330
– B-Zell-Aktivierung, T-Zell-unabhängige 379
– Genotypen 328
– Isoagglutinine 328
– Serumgegenprobe 330
AB0-Testseren 329
A-Bande, Skelettmuskulatur 175–176
Abatmung, Wasserverluste 532
Abbildungsfehler, Auge 83
Abbildungsschärfe, Auge 83
ABC (ATP-binding cassette) 44
ABCDE-Regel, Melanom, malignes 647
ABCR-Gen 95
Abdominalbeschwerden, Hitzschlag 639
Abduktion, Augenmuskeln 115
Abduzenskerne 146
– Ventrikel, vierter 115
Aberration
– chromatische 83
– sphärische 83
Ableitung
– bipolare, elektrisches Feld *798*
– – Nervenzelle 25
– extrazelluläre, elektrisches Feld *798–799*
– intrazelluläre, Ströme, transmembranale *798*
– unipolare, Nervenzelle 25
Ablenkwinkel, Brechungsindex 82
Abnutzung, Alterungsprozess 789
Absorption 567
– Aminosäuren 574
– Calcium 578
– Cholesterin 575
– Eisen 578–579
– Fette 575–576
– Fettsäuren, kurzkettige 577–578
– Gallensäuren 575
– Hydroxysäuren 577–578
– Ketosäuren 577–578
– Kohlenhydrate 574
– Magen-Darm-Trakt 567–579
– Nährstoffe 574–579
– Nukleotide 577–578
– Peptide 575
– Phosphat 578
– Phospholipide 575
– Sulfat 578
– Triglyceride 575
– Vitamine, fettlösliche 575
– – wasserlösliche 576–577
Abwehr(mechanismen/-reaktionen) 345–387
– Abschwächung, Desensibilisierung 385
– – Immunsuppression 385
– adaptive 364–381
– – Ablaufschema 365
– äußere 346–347
– andere, Aktivierung 378
– angeborene 346–364
– – Mikroorganismen, intrazelluläre 362
– – Rezeptoren, zelluläre 349–350
– Blut 306
– Emotionen 302
– falsche 384–385
– fehlende 385
– Kooperative 383
– Leukozyten 317
– Mikroorganismen, intrazelluläre 362
– Netzwerk, Vorteile 383
– Plasmaproteine 314
– überschießende 384–385
– Unterstützung, wechselseitige 383
Abwehrschwäche, Zinkmangel 610
Abwehrsystem, Erkennungsmechanismen, primäre 383
Abwehrverhalten 694–695
ACE s. Angiotensin-Converting-Enzym
ACE-Hemmer/-Inhibitoren 201, 746
Acetat, Ballaststoffe, Fermentation 611
Acetazolamid, Wirkungsweise 500
Acetoacetat, Hungerzustand 598
Aceton, Hungerzustand 598
Acetylcholin 682, 686
– ARAS 285
– Becherzellen, Darm 559
– Endplattenpotenzial 185
– Erektion 662
– ganglionäre Übertragung 688
– GH-Sekretion 726
– Glucagonsekretion 755
– Herztätigkeit 395
– Insulinsekretion 750
– Juckreiz 61
– Knochendurchblutung 170
– Koronardurchblutung 413
– Magen-Darm-Motorik 560
– Membran, postsynaptische 688
– muskarinerge Übertragung, postganglionäre 690
– Nervensystem, autonomes 686
– – enterisches 701
– Nierendurchblutung 487
– NO-Freisetzung 429
– Parasympathikus 395
– parasympathische Übertragung 689
– Perspiratio sensibilis 624
– Phosphoinositolsystem, Aktivierung 564
– Speicheldrüsen 687
– Strömungswiderstand 458
– Wirkung, exzitatorische 32
Acetylcholinesterase (AChE)
– muskarinerge Übertragung, postganglionäre 690
– Nervensystem, autonomes 686
Acetylcholinrezeptoren 688
– muskarinische 183
– nikotinische **183**, 688
– – Endplattenpotenzial 185
Acetylcholinsynapse, nikotinerge 30
Acetylsalicylsäure, Thrombozytenaggregation 332
Achalasie 547
AChE s. Acetylcholinesterase
Achromatopsie 288
acquired immunodeficiency syndrome s. AIDS
Across-the-Fibre-Pattern, Bulbus olfactorius 162
ACTH (adrenocorticotropes Hormon) 710, 723, 740, **741**
– ADH 731
– Cholesterin 740
– Cushing-Syndrom 743
– ektope Sekretion, paraneoplastische 743
– Leistung, körperliche 773
– Mangel, Nebennierenrindeninsuffizienz 725
– MC1-Rezeptorbindung 740
– Rezeptoren 740
– Steroidbiosynthese 740
ACTH-Analoga 740
ACTH-produzierende Tumoren 740
ACTH-Stimulationstest 741
AC-Verstärker, EEG 256
adäquater Reiz 51
Adaptation
– Duftstoffrezeptoren 160
– Dunkeladaptation 104–105
– Geruchszellen 160
– Geschmackszellen 155
– Helladaptation 105
– hormoneller Regelkreis 715–716
– Mechanorezeptoren 54–55
– Merkel-Tastscheiben 54–55
– Pacini-Körperchen 54
– Sehvorgang 104
Adaptationsstörungen 105–106
Addison-Krise, NNR-Insuffizienz 744
Addison-Syndrom 747
– ACTH-Produktion 740
additive Farbmischung 102
Adduktion, Augenmuskeln 115
Adenohypophyse 722–723
– Hormone 725, 727–729
– Stimulationstests 724–725
– Suppressionstests 725
Adenom, autonomes 722
Adenosin 712
– Anapyrexie 637
– Durchblutungsregulation 430
– Gliazellen, Transmitter 42
– Koronardurchblutung 413
– Magen-Darm-Motorik 560
– Nierendurchblutung 487
– Rückkopplung, glomerulotubuläre 511
Adenosindiphosphat s. ADP
Adenosinmonophosphat, cyclisches s. cAMP
Adenosintriphosphat s. ATP
Adenylatcyclase (AC) **717**, 719
– Duftstoffrezeptoren 159
– Knochenbildung 169
– Knochenresorption 171
– Magnesiumhaushalt 542
– muskarinerge Übertragung, postganglionäre 690
Adenylatkinase 193
Aderhaut 81, 92–93
ADH (antidiuretisches Hormon/Adiuretin bzw. Vasopressin) 486, **513**, 637, **710**, 723, 729–731
– ACTH-Sekretion 731
– Aldosteron-Synthese 744
– Alkoholeinfluss 535
– Blutdruckregulation 434–435
– cAMP 513
– Dehydratation, hypotone 730
– Durchblutungsregulation 429
– Durstauslösung, Hypothalamus 731
– Flüssigkeitsvolumen, extrazelluläres 436
– Glucocorticosteroide 743
– Henry-Gauer-Reflex 700
– Mangel 731
– Natriumresorption 502
– Osmolarität, Extrazellulärflüssigkeit 534
– Osmolaritätsänderung 513
– Osmorezeptoren 729
– osmotische Gradienten, Niere 730
– Plasma 535
– Plasmaosmolarität 730
– Plasmavolumen 730
– Sammelrohr 497
– Schock, hypovolämischer 443
– Struktur/Synthese 729
– Überproduktion 731
– Volumenregulation 535
– Volumenverlust 730
– Wasserresorption, Niere 730

- Wasserretention, Kreislaufanpassung 437
- Wirkungen 429
Adhäsionsstrukturen 644
adhesion molecule, Entzündung 357
Adipokine 712
- Adipozyten 754
Adiponectin 754
Adipositas 763
- Arteriosklerose 783
- bauchbetonte 585
- - metabolisches Syndrom 585
- BMI 584
- Ernährungstherapie 597
- Fettverteilung 585
- genetisch bedingte 594
- Gewichtsreduktion 772
- GH-Sekretion 726
- Hyperinsulinämie 753
- Insulinresistenz 753
- Leptin 594–595, 597, 763
- Triglyceridspiegel, postprandialer 602
Adipozyten
- Adipokine 754
- Leptinsynthese 762
Adiuretin s. ADH
ADP (Adenosindiphosphat) 6
- Durchblutungsregulation 430
- Magen-Darm-Motorik 560
- Thrombozytenaggregation 331–332
adrenale Hyperplasie, kongenitale (CAH) 743
Adrenalin 682, 711, 713
- Aldosteron, Synthese 744
- Atemantrieb 472
- Blut-Hirn-Schranke 43
- Durchblutungsregulation 428
- Energieaufnahme/-verbrauch 594
- Glucagonsekretion 755
- Herztätigkeit 395
- Koronardurchblutung 413
- Leistung, körperliche 773
- Magen-Darm-Motorik 560
- Nierenfunktion 514
- Prolactinspiegel 728
- Schock, hypovolämischer 443
- Sympathikus, supraspinale Kontrolle 693
adrenerge Neurone, Schlaf 266
β-adrenerge Stimulation, Altersveränderungen 784
adrenerge Übertragung
- α-/β-adrenerge 693
- postganglionäre 692–693
adrenocorticotropes Hormon s. ACTH
adrenogenitales Syndrom (AGS) 743
Adrenomedullin (AM) 711–712, **748**
Adrenozeptoren/adrenerge Rezeptoren 170, 686, **688**, 784
- α_1-/α_2-Adrenozeptoren, Durchblutungsregulation 427
- Durchblutungsregulation 428–429
Advanced-Glycosylation-Endproducts (AGEs), Mikroangiopathie 754
Adynamie, Diabetes mellitus 754
AEP (akustisch evoziertes Potenzial) 259
Äquilibriumpotenzial E, Kaliumgleichgewichtspotenzial 10
aerobe(s) Belastung/Training
- ATP-Verbrauch 776
- Muskulatur 776
Aδ-Fasern, Geschmackszellen 152
affektive Bewertung, Schmerzen 76
Afferenzen
- Ia-Afferenzen, Längenrezeptoren 221
- Ib-Afferenzen, Golgi-Sehnenorgane 227
- - Reflexweg, multisensorischer 228
- - Standphase, Steuerung 227–228
- - Verschaltungsprinzipien 228
- IIa-Afferenzen 221
- Atmung 472
- bewegungsinduzierte 218
- Bogengang 144
- chemosensible 62
- Hautrezeptoren 59
- kardiovaskuläre 694
- mechanosensible 61
- nozizeptive 68–70
- Nozizeptoren 71
- Pupillenlichtreaktion 88
- somatische, Nozizeptoren 72
- vestibuläre 147
- viszerale 684
- - Nozizeptoren 72
Affinitätsreifung, immunologisches Gedächtnis 380
Afibrinogenämie 334
AFP (α-Fetoprotein), Fruchtwasser 669
after drop 637
Afterload (Nachlast) 409–410
AGEs (Advanced-Glycosylation-Endproducts), Mikroangiopathie 754
Ageusie 156, 163, 789
Agglutination
- AB0-Testseren 329
- Antikörper 378
- Transfusionszwischenfall 330
Aggression 302
- Amygdala/Hypothalamus 303
- Klüver-Bucy-Syndrom 303
Agnosien 287
Agonisten
- GABA-Rezeptoren 30
- Glutamat-Rezeptoren 30
- Hormone 716
AGP (α_1-saures Glykoprotein) 714
Agranulozytose 324
AGS (adrenogenitales Syndrom) 743
AIDS
- $CD4^+$-Helferzellen 377
- T-Helferzellen 376–377
Akinese, Parkinson-Syndrom 241, 788
akinetischer Mutismus 303
Akinetopsie 288
Akklimatisation
- Kälte 630
- Körpertemperatur 629–632
- Wärme 630–631
Akkommodation 83–85
Akkommodationsbreite **83**, 85
- Alter 86
- Bestimmung *802*
- Myopie 84
Akkommodationsruhepunkt 84
Akkumulator, Widerstandsdraht *801*
Akkumulatorspannung *801*
Akren, Leistungsfähigkeit, Wärmeregulation 622
Akromegalie 725, **727**
Akrosomreaktion, Spermien 663–664
Aktin 392
- Gesamtkörpereiweiß 605
- Skelettmuskulatur 175–178
α-Aktinin 176, 178–179
Aktin-Myosin-ATPase-Aktivität, Skelettmuskelfasern 189
Aktin-Myosin-Interaktion, Messung, Skelettmuskulatur 181
Aktionspotenzial
- Arbeitsmyokard s. Aktionspotenzial, Herzmuskelzelle
- Calciumströme, transmembrane 170
- ganglionäre Übertragung 688
- Herzmuskelzelle 390–391
- - Ablauf 390
- - Aufstrichphase 390
- - Auslösung 391
- - Formen 394
- - Overshoot 390
- - Plateauphase 390
- - Refraktärphasen 391
- - Regulation 391
- - Repolarisation 390
- - Wirkung 391–392
- Hörnerv 133
- als Informationsträger 14
- monophasisches, Nervenzelle 25
- Muskulatur, glatte 197
- Nervenzelle 13–22, 25
- - Ablauf 15–16
- - Alles-oder-nichts-Regel 16
- - Ausgangsmembranpotenzial, Abhängigkeit 17
- - Autoregeneration 16
- - Beendigung 16
- - Charakteristika 16
- - Entstehung 15
- - Ionenkanäle, spannungsabhängige/-gesteuerte 14–15
- - Ionenmilieu, extrazelluläres, Abhängigkeit 17
- - Kaliumaus(wärts)strom 16
- - - Drosselung 16
- - Kaliumkanäle, Öffnung 16
- - Membranschwelle 15
- - Natriumeinstrom, Drosselung 15
- - Natriumein(wärts)strom 15
- - - Drosselung 16
- - Natriumkanäle, Öffnung 15
- - Overshoot 15–16
- - Refraktärität/Refraktärphase 18
- - - absolute/relative 19
- Skelettmuskulatur 183, 185
- Vestibularsystem 142
Aktivierungsreaktion, Sympathikus 696–697
Aktivierungswärme, Muskelarbeit 194
Aktivin 711
- Follikelreifung, Induktion 658
- FSH-Sekretion 657
- Hodenfunktion 659
- Menstruationszyklus, Regulation 658
- ovarielle Funktionen 657
Akupunktur, Schmerztherapie 79
Akustik, physiologische 122–124
akustisch evoziertes Potenzial (AEP) 259
Akute-Phase-Proteine 352
- Entzündung 356
- Synthese durch IL-1 355
Akzelerometrie
- MET-Wert 592
- PAL-Wert 592
- 24-Stunden-Herzfrequenzmethode 592
Akzelometer 592
Alanin 606
- β-Alanin 574
Alarmreaktion 696
Albumin(e) 311, 313–314, 714
Aldose-Reduktase, Diabetes mellitus 754
Aldosteron **512**, 538, 710, 744
- Blutdruckregulation 436
- Diabetes mellitus 754
- Elektrolythaushalt 746
- Herzinsuffizienz 444
- Kaliumhaushalt 539
- Kaliumsekretion 538
- Kochsalzüberschuss 536
- Kreislaufanpassung 437
- Na^+-K^+-ATPase 746
- Natriumresorption 502
- Plasmaspiegel 745
- positiv-inotroper Effekt 746
- Salzhunger 156
- Sammelrohre 746
- Sekretion/Synthese, Regulation 744
- Wasserhaushalt 746
- Wirkungen 746–747
- zelluläre Mechanismen 746
- Zielgewebe 746
Aldosteronantagonisten **501**, 717, 746
Aldosteronescape 512, **746**
Aldosteronsynthase 738
Aliasing(-Effekt) *799–800*

- Wasserretention, Kreislaufanpassung 437
- Wirkungen 429
Adhäsionsstrukturen 644
adhesion molecule, Entzündung 357
Adipokine 712
- Adipozyten 754
Adiponectin 754
Adipositas 763
- Arteriosklerose 783
- bauchbetonte 585
- - metabolisches Syndrom 585
- BMI 584
- Ernährungstherapie 597
- Fettverteilung 585
- genetisch bedingte 594
- Gewichtsreduktion 772
- GH-Sekretion 726
- Hyperinsulinämie 753
- Insulinresistenz 753
- Leptin 594–595, 597, 763
- Triglyceridspiegel, postprandialer 602
Adipozyten
- Adipokine 754
- Leptinsynthese 762
Adiuretin s. ADH
ADP (Adenosindiphosphat) 6
- Durchblutungsregulation 430
- Magen-Darm-Motorik 560
- Thrombozytenaggregation 331–332
adrenale Hyperplasie, kongenitale (CAH) 743
Adrenalin 682, 711, 713
- Aldosteron, Synthese 744
- Atemantrieb 472
- Blut-Hirn-Schranke 43
- Durchblutungsregulation 428
- Energieaufnahme/-verbrauch 594
- Glucagonsekretion 755
- Herztätigkeit 395
- Koronardurchblutung 413
- Leistung, körperliche 773
- Magen-Darm-Motorik 560
- Nierenfunktion 514
- Prolactinspiegel 728
- Schock, hypovolämischer 443
- Sympathikus, supraspinale Kontrolle 693
adrenerge Neurone, Schlaf 266
β-adrenerge Stimulation, Altersveränderungen 784
adrenerge Übertragung
- α-/β-adrenerge 693
- postganglionäre 692–693
adrenocorticotropes Hormon s. ACTH
adrenogenitales Syndrom (AGS) 743
Adrenomedullin (AM) 711–712, **748**
Adrenozeptoren/adrenerge Rezeptoren 170, 686, **688**, 784
- α_1-/α_2-Adrenozeptoren, Durchblutungsregulation 427
- Durchblutungsregulation 428–429
Advanced-Glycosylation-Endproducts (AGEs), Mikroangiopathie 754
Adynamie, Diabetes mellitus 754
AEP (akustisch evoziertes Potenzial) 259
Äquilibriumpotenzial E, Kaliumgleichgewichtspotenzial 10
aerobe(s) Belastung/Training
- ATP-Verbrauch 776
- Muskulatur 776
Aδ-Fasern, Geschmackszellen 152
affektive Bewertung, Schmerzen 76
Afferenzen
- Ia-Afferenzen, Längenrezeptoren 221
- Ib-Afferenzen, Golgi-Sehnenorgane 227
- - Reflexweg, multisensorischer 228
- - Standphase, Steuerung 227–228
- - Verschaltungsprinzipien 228
- IIa-Afferenzen 221
- Atmung 472
- bewegungsinduzierte 218
- Bogengang 144
- chemosensible 62
- Hautrezeptoren 59
- kardiovaskuläre 694
- mechanosensible 61
- nozizeptive 68–70
- Nozizeptoren 71
- Pupillenlichtreaktion 88
- somatische, Nozizeptoren 72
- vestibuläre 147
- viszerale 684
- - Nozizeptoren 72
Affinitätsreifung, immunologisches Gedächtnis 380
Afibrinogenämie 334
AFP (α-Fetoprotein), Fruchtwasser 669
after drop 637
Afterload (Nachlast) 409–410
AGEs (Advanced-Glycosylation-Endproducts), Mikroangiopathie 754
Ageusie 156, 163, 789
Agglutination
- AB0-Testseren 329
- Antikörper 378
- Transfusionszwischenfall 330
Aggression 302
- Amygdala/Hypothalamus 303
- Klüver-Bucy-Syndrom 303
Agnosien 287
Agonisten
- GABA-Rezeptoren 30
- Glutamat-Rezeptoren 30
- Hormone 716
AGP (α_1-saures Glykoprotein) 714
Agranulozytose 324
AGS (adrenogenitales Syndrom) 743
AIDS
- $CD4^+$-Helferzellen 377
- T-Helferzellen 376–377
Akinese, Parkinson-Syndrom 241, 788
akinetischer Mutismus 303
Akinetopsie 288
Akklimatisation
- Kälte 630
- Körpertemperatur 629–632
- Wärme 630–631
Akkommodation 83–85
Akkommodationsbreite **83**, 85
- Alter 86
- Bestimmung *802*
- Myopie 84
Akkommodationsruhepunkt 84
Akkumulator, Widerstandsdraht *801*
Akkumulatorspannung *801*
Akren, Leistungsfähigkeit, Wärmeregulation 622
Akromegalie 725, **727**
Akrosomreaktion, Spermien 663–664
Aktin 392
- Gesamtkörpereiweiß 605
- Skelettmuskulatur 175–178
α-Aktinin 176, 178–179
Aktin-Myosin-ATPase-Aktivität, Skelettmuskelfasern 189
Aktin-Myosin-Interaktion, Messung, Skelettmuskulatur 181
Aktionspotenzial
- Arbeitsmyokard s. Aktionspotenzial, Herzmuskelzelle
- Calciumströme, transmembrane 170
- ganglionäre Übertragung 688
- Herzmuskelzelle 390–391
- - Ablauf 390
- - Aufstrichphase 390
- - Auslösung 391
- - Formen 394
- - Overshoot 390
- - Plateauphase 390
- - Refraktärphasen 391
- - Regulation 391
- - Repolarisation 390
- - Wirkung 391–392
- Hörnerv 133
- als Informationsträger 14
- monophasisches, Nervenzelle 25
- Muskulatur, glatte 197
- Nervenzelle 13–22, 25
- - Ablauf 15–16
- - Alles-oder-nichts-Regel 16
- - Ausgangsmembranpotenzial, Abhängigkeit 17
- - Autoregeneration 16
- - Beendigung 16
- - Charakteristika 16
- - Entstehung 15
- - Ionenkanäle, spannungsabhängige/-gesteuerte 14–15
- - Ionenmilieu, extrazelluläres, Abhängigkeit 17
- - Kaliumaus(wärts)strom 16
- - - Drosselung 16
- - Kaliumkanäle, Öffnung 16
- - Membranschwelle 15
- - Natriumeinstrom, Drosselung 15
- - Natriumein(wärts)strom 15
- - - Drosselung 16
- - Natriumkanäle, Öffnung 15
- - Overshoot 15–16
- - Refraktärität/Refraktärphase 18
- - - absolute/relative 19
- Skelettmuskulatur 183, 185
- Vestibularsystem 142
Aktivierungsreaktion, Sympathikus 696–697
Aktivierungswärme, Muskelarbeit 194
Aktivin 711
- Follikelreifung, Induktion 658
- FSH-Sekretion 657
- Hodenfunktion 659
- Menstruationszyklus, Regulation 658
- ovarielle Funktionen 657
Akupunktur, Schmerztherapie 79
Akustik, physiologische 122–124
akustisch evoziertes Potenzial (AEP) 259
Akute-Phase-Proteine 352
- Entzündung 356
- Synthese durch IL-1 355
Akzelerometrie
- MET-Wert 592
- PAL-Wert 592
- 24-Stunden-Herzfrequenzmethode 592
Akzelometer 592
Alanin 606
- β-Alanin 574
Alarmreaktion 696
Albumin(e) 311, 313–314, 714
Aldose-Reduktase, Diabetes mellitus 754
Aldosteron **512**, 538, 710, 744
- Blutdruckregulation 436
- Diabetes mellitus 754
- Elektrolythaushalt 746
- Herzinsuffizienz 444
- Kaliumhaushalt 539
- Kaliumsekretion 538
- Kochsalzüberschuss 536
- Kreislaufanpassung 437
- Na^+-K^+-ATPase 746
- Natriumresorption 502
- Plasmaspiegel 745
- positiv-inotroper Effekt 746
- Salzhunger 156
- Sammelrohre 746
- Sekretion/Synthese, Regulation 744
- Wasserhaushalt 746
- Wirkungen 746–747
- zelluläre Mechanismen 746
- Zielgewebe 746
Aldosteronantagonisten **501**, 717, 746
Aldosteronescape 512, **746**
Aldosteronsynthase 738
Aliasing(-Effekt) *799–800*

- koronare Herzkrankheit 413
Angiogenese 341–342
- Leptin 763
Angiographie, Hirntod 791
Angioödem, hereditäres (HAE) 353
Angiopoietin
- Angiogenese 341
- Corpus luteum 658
Angiotensin II 711–712, 745
- Aldosteron 744
- Herzinsuffizienz 444
- Kochsalzmangel 536
- Kreislaufanpassung 437
- Natriumresorption 502
- Nieren 480
- Nierendurchblutung 485, 487
- Phäochromozytom 428
- Prolactinspiegel 728
- Schock, hypovolämischer 443
Angiotensin-II-Rezeptorenblocker 717
Angiotensin-Converting-Enzym (ACE) 745
- Phäochromozytom 428
Angiotensinogen 711–712, **744**
Anionen 6
- Blutplasma 310
- organische, Clearance 510
- - Nierentransport 509–510
Anisokorie 89
Annexin-1 739, 741
- Bildung, Cortisol 742
Anodenöffnungserregung 21
Anomaloskop 102
Anorexia nervosa/Anorexie
- Hypometabolismus 591
- IL-1 355
Anosmie 163, 789
- partielle 163
Anoxie 469
ANP (atriales natriuretisches Peptid) 513, 701, 711, **747**
- Aldosteron, Synthese 744
- Barorezeptorenreflex 748
- Blutdruckregulation 436
- Blutdrucksenkung 748
- cGMP 514
- Glucocorticosteroide 743
- Herzinsuffizienz 748
- Hypertonie, essenzielle 514
- Kochsalzüberschuss 536
- Natriumausscheidung 536
- Nierendurchblutung 487
- Salzmangel 536
Anpassung, Bewegungsdurchführung 205
Ansatzrohr, Stimme 139
Anschlags-Maxima, Skelettmuskelfasern 190
Anschlagszuckung 190
- Skelettmuskelfasern 191
Anspannungsphase, Herzzyklus 406
Antagonisten
- GABA-Rezeptoren 30
- Glutamat-Rezeptoren 30
- Hormone 716
anterolaterales System 52
Antiarrhythmika, Herzrhythmusstörungen 390
Anticholinergika, Magen-Darm-Trakt 561
Anti-D-Antikörper, Rhesus-Inkompatibilität 329
antidepressive Therapie, Schlafentzug 269
Antidiurese 730–731
- maximale 498
antidiuretisches Hormon s. ADH
Antiepileptika, Embryo-/Fetopathien 668
Antigen-Antikörper-Komplexe 350
Antigene 364
- B-Zell-Epitope 364
- Epitope 364
- - Kopplung 364
- Haptene 364
- klonale Ignoranz 374
- lösliche 382
- Lymphkreislauf 382
- orale 580
- polyvalente, B-Zell-Aktivierung, T-Zell-unabhängige 379
- Speicherung im Organismus, immunologisches Gedächtnis 380
- T-Zell-Epitope 364
- T-Zell-(un)abhängige 364
- unlösliche 382
- Wege 382
Antigenerkennung, T-Lymphozyten 374
Antigenpräsentation
- erste 376
- - T-Lymphozyten 374–375
- Kostimulation 374
- Lymphknoten 382
- Lymphknotenmark 382
- MHC-I 372–373
- MHC-II 372
- Parakortex 382
- Signal 2 374
- T-Effektorzellen, Differenzierung 375
- T-Lymphozyten/-Zellen 376–377
- - Aktivierung 371–378
- - Aktivitätssteuerung 376
- zweite 376
antigenpräsentierende Zellen (APC) 376
- Antigenverarbeitung 373
- MHC-Klasse-II-Komplexe 372
- Präsentation 373
antigenspezifische Rezeptoren, Lymphozytensystem 364–369
Antigenverarbeitung, antigenpräsentierende Zellen 373
antihämophiler Faktor A/B 334
antihypoglykämische Wirkung, Insulinspiegel 742
Antikörper 347, **364–366**
- Agglutination 378
- Altersveränderungen 785
- Aufbau 367
- Fab-Teil 364–365
- Fc-Rezeptoren 350, 367
- Fc-Teil 364–365
- H(heavy bzw. schwere)-Ketten 364, 367
- Immobilisierung 378
- Inaktivierung 378
- Isotypen 365–366
- Klassen 367
- Komplementsystem, Aktivierung 378
- L(leichte)-Ketten **364**, 367
- lysierende, Hämolyse 316
- Neutralisation 378
- Opsonierung 378
- somatische Rekombination 367
- Variabilität 367
- Vielfalt 367–369
- - Entstehung 369
- Zytotoxizität 378
Antikörpereffekte, direkte Wirkungen 378
Antikörperproduktion, immunologisches Gedächtnis 379–380
Antikörperschutz, Plazenta 669
Antikörpersuchtest, AB0-System 330
Antikörperswitch, IgM 377
antimikrobielle Peptide 346
Antimüllerhormon 711
Antioxidanzien, Lebensverlängerung 790
Antiperistaltik 550
- Kolon 550
α_2-Antiplasmin 338
- Fibrinolysehemmung 341
Anti-Rhesus-Antikörper 381
Antischwerkraftreflex 222
Antithrombin II
- Reninausschüttung 744
- Typ-2-Rezeptoren (AT_2) 745
- Typ-4-Rezeptoren (AT_4) 745
- Wirkungen 745
Antithrombin III
- Gehirn 745
- Gerinnungshemmung 338
- Typ-2-Rezeptoren 745
α_1-Antitrypsin, Entzündung 356
antiviraler Zustand, Interferone 363
Antriebslosigkeit, Hypothyreose 737
Aorta
- Blutdruckverlauf 420
- Druck, systolischer/diastolischer 407
- Strömungsgeschwindigkeit 416
- Windkesselfunktion 418
Aortenbogen
- Blutdruckkontrolle 697
- Pressorezeptoren, Proportional-Differenzial-Verhalten 433
Aortenklappen 405
Aphasie 290
- amnestische 292
- globale 292
- Hemisphärenunterschiede 294
- Läsionsorte 292
- motorische 138, 290, 292
- - transkortikale 292
- sensorische 291–292
- - transkortikale 292
- Sprachdefizite 292
Apnoe 474
- Hirntod 791
- Schlaf 263
- terminale 474
Apnoetest 791
Apo-B-haltige Lipoproteine 604
apokrine Schweißdrüsen 648
Apolipoprotein E_2 602
- Rezeptor 603
Apolipoproteine
- Rezeptoren 793
- Synthese, Östrogene 652
Apolipoprotein-Phänotypen, Hypertriglyceridämie, postprandiale 602
Apoptose **325–326**, 792–794
- Auslösung 793
- Bedeutung 326
- Fas-vermittelte 793
- Granulozyten, neutrophile 357
- Hämatopoese 325
- Mechanismen 793
- Regulation 793
- rezeptorunabhängige 793
- Stimuli 793
- Todes-Rezeptoren 793
Appetit, Cortisol 742
Applanationstonometrie *804*
Apraxie 288
- ideatorische 288
- ideomotorische 288
- konstruktive 288
APV (2-Amino-5-Phosphovaleriansäure) 30
Aquaporin-2, Blutdruckregulation 435
Aquaporin-2-Kanäle 731
Aquaporine 497
- Osmolarität, Extrazellulärflüssigkeit 534
Arachidonsäure
- Derivate, Hirndurchblutung 46
- Entzündungsmediatoren 356
- Fleisch 604
- Thrombozytenaggregation 332
ARAS (aufsteigendes retikuläres Aktivierungssystem) 285
- Schlaf 265
Arbeit, Sauerstoffaufnahme 773–774
Arbeitsdiagramm, Skelettmuskelfasern 190
Arbeitsfähigkeit, Luftfeuchtigkeit 632
Arbeitsgedächtnis 273
Arbeitskapazität, Leistungsfähigkeit, aerobe 778

Arbeitsmyokard 392
– s. a. Herzmuskel(zelle)
– Herzaktion 405
– Sympathikusaktivierung 397
Arbeitsrhythmus, Wärmeakklimatisation 631
Arbeitsumsatz, Bestimmung *815*
Archizerebellum 245
Area
– postrema, Erbrechen 703–704
– pretectalis 89
Area 1-3a/b 282
Area 4, motorischer Kortex 65
Area 7 285
– Parietalkortex, posteriorer 65
Area 17 282
Area 41 282
Arginin 605
Arginin-Vasopressin 710, **729–731**
Armknospen 665
Aromatherapie 158
arousal reaction 696
Arrhythmie
– Kaliummangel 610
– respiratorische 434
Arteria(-ae)
– arcuata 482
– interlobularis 482
– pulmonalis, Druck, systolischer/diastolischer 407
– umbilicales 671
arterielles System
– Druck- und Strömungspulse 419
– Druck-Volumen-Beziehungen 416
Arterien 414
– herzferne, Blutdruckverlauf 420
– Strömungsgeschwindigkeit 420
Arteriogenese 342
Arteriolen
– Konstriktion, Schock, hypovolämischer 442
– Mikrozirkulation 420–421
– Widerstandsgefäße 414
Arteriosklerose 783
– Becken- und Beingefäße 783
– Hitzschlag 638
– Hypothyreose 736
– Muskulatur, glatte 174
– Plaques 430
– Pulsgeschwindigkeit, hohe 420
– Response-to-Injury-Hypothese 430
– Schaumzellen 430
arteriovenöse Anastomosen
– Hitzebelastung 622
– Lewis-Reaktion 622
– Wärmeaustausch 622
Arthritis 71
– rheumatoide 384–385
Arthrose 787
Artikulation 138–139
– Formanten 138
– Konsonanten 138
– Vokale 138
ASC-System, Aminosäuren, Transport 575
Asparagin 605
Assoziationskortex
– inferior-temporaler 283
– limbischer 283
– parietaler, posteriorer 283
– parietotemporaler, Augenbewegungen 118
– parieto-temporo-okzipitaler 283
– präfrontaler 283
– temporaler 284
– uni- und multimodaler 284
Assoziationssysteme, motorischer Kortex 207
Astereognosie 287
Asthma bronchiale 201, 459–460
– IgE 366
– Muskulatur, glatte 174
– Überempfindlichkeitsreaktion, Typ 1 (Soforttyp) 384
Astigmatismus 83–84, *803*
Astrozyten 2–3
– Fortsätze, Hirnkapillaren 43
A-System, Aminosäuren, Transport 575
Aszension, Spermien 663
Aszites
– Hyperaldosteronismus 747
– Hyperhydratation, isotone 542
– portale Hypertension 565
AT_1-Rezeptorantagonisten 201, 746
AT_1-Rezeptoren 746
– Gehirn 745
Ataxie 247
– Chrommangel 610
– Hypothyreose 737
– Multiple Sklerose 25
Atemanhalten, Tieftauchen 475
Atemantrieb
– Adrenalin 472
– Hormone 472
– Hypoxie 473
– Medulla oblongata 472
– Progesteron 472
– Schilddrüsenhormone 472
– Sympathikus 472
Atemarbeit 463–464
– Druck-Volumen-Arbeit 463
– unter Normalbedingungen 463–464
– viskose 463
Atembedarf, Faktoren 461
Atembewegungen 452–454
Atemfunktion, Blut 306
Atemgase 450–452
– Diffusion 451–452
Atemgastransport 464–470
Atemmechanik 452–457
– Strömungswiderstände 453
Atemnotsyndrom 456
Atemrhythmus
– Neurone, inspiratorische 471
– Störungen 474
Atemruhelage 452–453
Atemstillstand 474, 790
– Hirntod 47
Atemwege
– Altersveränderungen 784
– kleine, Neurotransmitter 459
– Transport 461
Atemzeitvolumen, Ruhebedingungen 462
Atemzentrum
– Formatio reticularis 471
– REM-Schlaf 474
Atemzugvolumen 457
– Inspiration/Exspiration 453
Atenolol 691
Atherogenese 313
– HDL 313
– LDL 604
– Lipoproteine 313
Atherosklerose 412
– metabolisches Syndrom 585
– Windkesselfunktion 412
Atmosphäre 634
Atmung 449–478
– abgeflachte 474
– Afferenzen 472
– Anpassung 471, 473
– Blutdruck 698–699
– chemische Kontrolle 472
– Chemorezeptoren 473
– dynamische Faktoren 458–460
– Efferenzen 472
– Höhen, große 476
– J-Rezeptoren 472
– körperliche Leistung 773
– Kohlendioxid-Antwortkurve 472
– Kontrolle 472
– Kräfte, dynamische/statische 453
– Lunge, Steuerung 471
– Neurone, Aktivierung 471
– – respiratorische 471
– NREM-Schlaf 474
– oberflächliche, frequente 474
– pH-Antwortkurve 472
– Regulation 470–477
– REM-Schlaf 474
– Rhythmogenese, zentrale 471
– Sauerstoff-Antwortkurve 472
– Schlaf 263, 474–475
– Tauchen 475
– Thermorezeptoren 472
– Überdruck 475–476
– Wärmeabgabe 633
atomic force microscopy (AFM) *818*
atopische Dermatitis 649
ATP (Adenosintriphosphat) 6
– Erythrozyten 316
– Hyperthermie, maligne 639
– Koronardurchblutung 413
– Magen-Darm-Motorik 560
– Mangel, Zelltod, ischämischer 794
– Mitochondrien 587–588
– Muskelarbeit 193
– Muskelhypertrophie 775
– Skelettmuskelfasern 189, 193
– Synthese 587–588
– Umsatz, Muskulatur 193
– Verbrauch, aerobe Belastung 776
ATPasen
– Magnesiumhaushalt 542
– Myosin 178
atriales natriuretisches Peptid s. ANP
Atriopeptin 513
atrioventrikuläre Leitungsstörungen 400
Atrioventrikularklappen s. AV-Klappen
Atrioventrikularknoten s. AV-Knoten
Atropin
– Herzfrequenz 395
– Magen-Darm-Trakt 561
– parasympathische Übertragung 689
Atropin-Test, Hirntod 791
A-Typ natriuretisches Peptid s. ANP
Audiometer *805*
Audiometrie 136–137, *805*
– objektive 136–137
– subjektive 136
auditorische Neurone, primäre 132
auditorischer Kortex 135
– primärer/sekundärer 283
auditorisches System 121–141
– zentrales, Aufbau 134
Auflösungsgrenze, Kontrastübertragungsfunktion 83
Auflösungsvermögen, räumliches, visuelles System 103
Aufnahmebereitschaft, Schlaf 263
aufsteigendes retikuläres Aktivierungssystem (ARAS) 285
– Schlaf 265
Aufstrichphase, Aktionspotenzial, Herzmuskelzelle 390
Auftauchen, Atmung 475
Aufwärmen, körperliche Leistung 467
Auge
– Abbildungsfehler 83
– Abbildungsqualität, Kontrastübertragungsfunktion 83
– Abbildungsschärfe 83
– Akkommodationskraft, Bestimmung *802*
– Altersveränderungen 789
– Fehlstellungen 114
– Innervation, sympathische 90
– Kardinalpunkte 82
– Kontrastübertragungsfunktion 105
– Nahpunkt, Bestimmung *802*
– optische Grundlagen 81
– Untersuchung *802–805*

Auge-Kopf-Koordination 232
Augenbewegungen 114–118
–bewusste 118
–Fehlfunktionen 118
–Folgebewegungen 116
– – Läsionen 118
–Koordination 117
– – Formation, retikuläre, parapontine (PPRF) 118
– – Hirnstammzentren, pontine, prämotorische 118
–Nystagmus 147
–optokinetische 116
–torsionale (zyklorotatorische) 116, 118
–Vergenzbewegungen 116–117
–Vestibulozerebellum 245
Augenfeld, frontales, Augenbewegungen, Koordination 117
Augenhintergrund
–Beobachtung/Darstellung 87, *803*
–Veränderungen, pathologische 87
Augeninnendruck 91
–Bestimmung *803*
–Erhöhung, pathologische *805*
–Kammerwasser 92
–Tonometrie 92
Augenkammer, hintere/vordere 81
Augenmuskelkerne 145
–Verschaltung 145, 147
Augenmuskeln 115
–Abduktion/Adduktion 115
–Innervation 115
–Kernspintomographie 116
Augenreflexe, kompensatorische 147
Augensakkaden 239
Augenspiegel
–im aufrechten Bild *803*
–Strahlengang *804*
–im umgekehrten Bild *803*
Ausbreitungsgeschwindigkeit, Druckpuls 419
Ausdauerleistung/-training 772, 776–777
–Dauermethode 777
–Diffusionskapazität 777
–Durchblutung 776
–Herzhypertrophie 776
–Herz-Kreislauf-System 773
–Herzminutenvolumen 776
–Herzzeitvolumen 773
–hormonelle Regulation 777
–Intervallmethode 777
–Kreislauf 776
–Vagotonus 395
–Widerstand, peripherer 773
–Wiederholungsmethode 777
Ausfallerscheinungen, zerebrale Leistungen 275
Ausgangskerne/-systeme
–Kleinhirnkerne 243
–Thalamus, Kontrolle 237
–Überaktivität, Basalganglien 240
Ausgangsmembranpotenzial, Nervenzelle 17
Auskultation, Herz 414
Ausscheidung
–Nieren 480
–Säure, titrierbare 525
Austauschgefäße, Kapillaren 414
Austreibungsphase
–Geburt 673
–Herzzyklus 407–408
–Kontraktion, auxobare 408
–Schlagvolumen 408
Auswurffraktion 408
Autakoide, Nieren 480
Autismus, Hemisphärenunterschiede 294
Autoantigene 364
Autoantikörper, Hormonrezeptoren, Bindung 717
Autoimmunkrankheiten 384
Autoimmunreaktion 369
Autoregeneration, Aktionspotenzial, Nervenzelle 16
Autoregulation
–Durchblutung 431
–GFR 491
–Hirndurchblutung 46–47
–Nierendurchblutung 484–488, 514
–Organdurchblutung 431
Autorezeptoren 691
Autorhythmie 393
–Herzmuskelzelle 393
auxotonische Kontraktion 190
AV-Block 1.-3. Grades 400
Average-Verfahren
–EEG 257
–evozierte Potenziale 257
AV-Klappen 405
–Herzton, erster 412
AV-Knoten 392
–Depolarisation, diastolische 393
AV-Knoten-Zellen, Sympathikus-/Vagusaktivierung 396
a-Welle, Venenpuls 424
Axialmigration, Erythrozyten 309
axoaxonale Synapse 1–2
axodendritische Synapse 1–2
Axone 1–2
–Kollateralen 1
–Längenrezeptoren 214
–myelinisierte 1, 72
–Nervenleitungsgeschwindigkeit 72, 189
axosomatische Synapse 1–2
Azidifizierung, Nieren 505
Azidose
–Ammoniak(ausscheidung) 525
–Bicarbonatmangel 525
–Erythrozyten, Verformbarkeit 315
–Glutaminsynthetase 525
–α-Ketoglutarat 525
–metabolische 473, **505**
– – Bicarbonatkonzentration 528
– – Diabetes mellitus 754
– – Hypothermie 635
– – Kohlendioxidpartialdruck 528
– – Kompensationsmechanismen 525
– – Leistung, maximale 771
– – NNR-Insuffizienz 744
– – pH-Wert 523
– – Pufferbasen 523
– – Standardbicarbonat 528
–Milchsäurefreisetzung 194
–Muskelarbeit 194
–nichtrespiratorische 523
– – Kompensationsmechanismen 526–527
– – Kussmaul-Atmung 527
–respiratorische 522
– – Bicarbonatkonzentration 528
– – Kohlendioxidpartialdruck 528
– – Kompensationsmechanismen 525
– – pH-Wert 523
– – Pufferbasen 523
– – Standardbicarbonat 528
Azini, Pankreasdrüsen 555
Azotämie 480
A-Zwischenzellen, protonensezernierende, Sammelrohr 497

B

Babinski-Reflex 220
Bahnen
–absteigende, Tractus spinothalamicus 78
–aufsteigende, Hörbahn 134
– – Nozizeption 75–76
–magnozelluläre 285
–Schmerzsinn 52–53
–Temperatursinn 52–53
Bahnung (Fazilitation)
–Erregungsausbreitung, Neuronenverbände 39
–Noradrenalin 691
Bainbridge-Reflex, Blutdruckregulation 433
Bakterien, Schutzmechanismen gegen Makrophagen 350
Bakterientoxine
–Alterungsprozess 789
–Fieber 639
Ballaststoffe 611
–Richtwerte 608
Ballismus 115, **238–240**
Ballondilatation 414
Bancroft-Haldane-Methode, Blutgasanalyse *813*
Barometerdruck, Tieftauchen 475
Baroreflexe 698
–Valsalva-Manöver 698
Barorezeptoren/-sensoren **694**, 697
–Afferenzen 694
–arterielle, Kreislaufanpassung 437
–Herz 694
–Herzsympathikus 697
–Herzvagus 697
–Hirnstammdurchblutungsstörung 699
–Hochdrucksystem 535
–Input 694
–Lunge 694
–PD-Eigenschaften 699
–Vasokonstriktorneurone, Impulsfrequenz 697
Barorezeptorreflex, ANP 748
Barosensor-Input 694
Barrett-Epithel, Refluxösophagitis 547
Barrierefunktion, Haut 646–647
Bartter-Syndrom 496
Bartwuchs, Testosteron 653
basaler elektrischer Rhythmus (BER)
–Dünndarm 549
–Magen 548
–Magen-Darm-Trakt 560
Basalganglien 234–242
–Ausgangskerne 235
– – Überaktivität 240
–Dopamin 236–237
–Dysfunktion, pathophysiologisches Modell 240
–Eingangssysteme 235
–Enkephalin 236–237
–Erkrankungen 788
–Funktion 238
–GABA 236–237
–Glutamat 236–237
–Kerngebiete 234–235
–Kotransmitter 236–237
–neuroanatomische Substrate 234–235
–Pathophysiologie 238, 240–242
–Projektionsneurone, dopaminerge, Degeneration 240–242
–Projektionsschleifen/-systeme 235
– – spezifische 235
– – Untergruppen 237
–Substanz P 236
–Transmittersysteme 236–237
–Verschaltung 235–236
Basalschicht, Haut 644
Basalsyndrom 788
Basalzellen
–Geschmacksknospen 152
–Riechschleimhaut 158–159
Basedow-Syndrom, Hyperthyreose 737
Basen, organische, Nieren 510
Basenüberschuss **527**, 529
–positiver 529
Basilarmembran **126**, 127, 129
–Breite 127–128
–Corti-Organ 127
–Schwingung 126
– – Haarzellen, Stereozilienbündel 129
–Wanderwelle 128
Basis-Effektivtemperatur (BET) 634
basolaterale Membran, Aminosäuren, Transport 575
basolaterales Aufnahmesystem, Nieren, Funktion 510
basophile Granulozyten 320
Bass (Singfrequenz) 138
Bauchdeckenreflex 220

Bauchpresse, Erbrechen 704
Bayliss-Effekt
– Autoregulation, Nierendurchblutung 485
– Durchblutungsregulation 431
BCL(B-cell lymphoma)-2-Proteine, Apoptose 793
BCM (body cell mass) 586
BE (Base Excess) 527, 529
Beanspruchung 770
Beatmung, künstliche 456
Becherzellen
– Dünndarm 559, 568
– Kolon 559
Becken- und Beingefäße, Arteriosklerose 783
Begleitreaktionen, Emotionen 297
Behaarungstypus, Testosteron 653
Behaglichkeitstemperatur 618
Beinknospen 665
Beinödeme
– Cushing-Syndrom 743
– Hyperaldosteronismus 747
Belastbarkeit 770
Belastungen 770
– Herzfrequenz 773
– mentale 777
Belastungstests, Vorerkrankungen 778
Belegzellen (Magen) 552
– Intrinsic-Faktor 552
– K^+-H^+-ATPase 553
– Salzsäure 552
BER (basaler elektrischer Rhythmus)
– Dünndarm 549
– Magen 549
– Magen-Darm-Trakt 560
BERA (brainstem evoked response audiometry) 137–138
Bereitschaftspotenzial
– EEG 260
– Motorik 204–205
Beriberi, Vitamin-B_1-Mangel 609
Bernard-Soulier-Syndrom 332
Bernoulli-Gesetz 138
Bernoulli-Schwingung, Stimmlippen 138
Berührungsempfinden, Dermatome 62
Beschleunigungen, Registrierung 143
Beschleunigungsarbeit, Herzarbeit 412
BET (Basis-Effektivtemperatur) 634
Betz-Riesenpyramidenzellen, Nissl-Färbung 282
Beugereflex 76, **229**
– spinale Reflexwege 229
– supraspinale Kerngebiete 229
Beuteaggression 302
Bewegungen 203–204, 206
– Afferenzen 218
– – sensorische 205
– Disinhibition, Thalamus 239
– Entstehung 204
– komplexe, SMA 212
– Korrektur 205
– pathologische 206
– Programmierung, primäre, Zerebrozerebellum 247
– Steuerung 776
– trainierte 776
– Wahrnehmung 285
– zentrales Programm 219
Bewegungsagnosie 114
Bewegungsanalyse 108
Bewegungsapparat, Altersveränderungen 786
Bewegungsasynergie 247
Bewegungsdurchführung 205
– Information 205
– Motorik 204
– Reafferenz 205
– Selektion 204
– Spinozerebellum 247
Bewegungssehen **108**, 283
– Integration, zeitliche 108
– Interpolation, räumlich-zeitliche 108
Bewegungssinn 58
Bewegungsstörungen
– choreatische 239
– hyperkinetische 238–240
– hypokinetische 240–242
Bewegungswahrnehmung **108**, 113
Bewusstseinsstörungen, Hypothyreose 737
Bewusstseinszustand, somatosensible Afferenzen 64
Bezold-Jarisch-Reflex 434
bFGF, Angiogenese 341
BIA (bioelektrische Impedanzanalyse), Körperwasser 586
Bicarbonat
– Alkalose, metabolische/respiratorische 528
– Ausscheidung, Nieren 525
– Azidose 525
– – metabolische/respiratorische 528
– Bilanz des Transports in die Nieren 495
– Bildung 469
– – Carboanhydratase 469
– Brunner-Drüsen 559
– Dissoziationskurve 520
– Dünndarmdrüsen 551
– Gehalt und Konzentration 540
– und Kohlendioxid im Blut 521
– – im Wasser 521
– Konzentration, aktuelle 521
– – Messung 503
– – Plasma 521–522
– – unter Standardbedingungen 522
– Leber 551
– Magendrüsen, Funktion 554
– Pankreas 551
– Primärspeichel 551
– Resorption 571
– – Nieren 521, 524
– Schwellensubstanzen 503
– Sekretion, Magendrüsen 554
– – Pankreas 555–556
Bicarbonat-Kohlensäure-System 520–522
Bicarbonat-Transport 571
– Säure-Basen-Haushalt 503
– Tubulussystem 503
bildgebende Verfahren *816–817*
– Isotope *816–817*
– Radioisotope *817*
Bildverarbeitung 81
Bildweite 82
Bilirubin 556
– enterohepatischer Kreislauf 558
– Fruchtwasser 669
– Galle 558
– Leber 551
Bindegewebe
– Cortisol 742
– IGF-1 727
Binding-Prozess 285
binokularer Hemmungsmechanismus 109
binokulares Einheitsbild 108
binokulares Gesichtsfeld 110
bioelektrische Impedanzanalyse (BIA), Körperwasser 586
bioelektrische Phänomene, Informationsspeicherung 276–277
Biofeedback 272
Bioflavonoide 608
Bioklima 634
Biot-Atmung 474
Biotin 609
– Absorption 577
– Nährstoffbedarf 608
bipolare Ableitung 25
Bipolarzelle 98
– flache/invaginierende (FB/IB) 98
bitter 151, **154**
Bitterrezeptoren 156
Bitterwahrnehmung, verminderte 156
Blähungen 550
Blätterpapillen 152
Blase s. Harnblase
blasenbildende Erkrankungen 645
Blasengalle, Zusammensetzung 556, 559
Blasenstörungen, Multiple Sklerose 25
Blastomere 665
Blastozyste 664–665
– Implantation 664
Blastozystenhöhle 664
Blau-Blindheit 102
Blaurezeptoren 99
Blauschwäche 102
Blau-Zapfen 93, 95–96
Blauzapfenmonochromasie, X-chromosomal rezessiv vererbte 102
BLC (CXCL13) 361
Blendreflex 90
Blendung 105
Blicklähmung 114
– horizontale/vertikale 118
Blicksprünge 115
blinder Fleck 110
Blindheit, kongenitale 95
Blind-Loop-Syndrom 579
Blinkreflex, Amygdala 299
Blobs
– Kortex 285
– – visueller 113
blue bloater, Bronchitis, chronische 473
Blut 305–343
– Abwehrfunktion 306
– Atemfunktion 306
– Aufgaben 306–307
– Bestandteile 306
– B-Lymphozyten 382
– Cortisol 742
– Hämoglobinkonzentration 326
– Isoionie/Isotonie 306
– Nährfunktion 306
– O_2-Kapazität *813*
– pH-Wert 556
– Pufferfunktion 306
– Reparaturfunktion 306
– Rheologie 308–309
– Schilddrüsenhormone 736
– Spektroskopie *811–812*
– Spülfunktion 306
– Stoffaustausch 421
– Strömungsgeschwindigkeit 416
– Stromstärke 416
– T-Lymphozyten 381–382
– Triglyceridspiegel 602
– Umverteilung, Muskel, arbeitender 699
– Untersuchungen *810–815*
– Wärmehaushalt 306
– Zusammensetzung, quantitative 306
Blutausstrich, Leukozyten 317
Blutbahn
– und Interstitium, Wasserverteilung 311
– Natriumtransport 493
Blutbild
– Altersveränderungen 785
– kleines 314
– rotes 314
Blutcalciumspiegel, Osteoklastenzahl und -aktivität 172
Blutdoping 779
Blutdruck
– Altersveränderungen 782
– Aorta 420
– arterieller, Hypertonie, arterielle 444
– – mittlerer 420
– – Pressorezeptoren 433–434
– – Schilddrüsenhormonmangel 736
– Arterien, herzferne 420
– Atmung 698–699
– körperliche Arbeit 438–439
– Kontrolle, Pressorezeptoren 697
– Muskelarbeit 699

- Phobien 298
- Rhythmik 420
- Schlaf 696
- Schwankungen, kurzfristige, Dämpfung 433–434
- statischer, Niederdrucksystem 423
- Strömungsgeschwindigkeit, Kreislaufabschnitte 416
- Valsalva-Manöver 698

Blutdruckmessung 440
- direkte (blutige) 440, *806*
- indirekte (unblutige) 440, *806*
- oszillometrische 440
- physikalische Grundlagen 440
- nach Riva-Rocci und Korotkoff 440
- Valsalva-Manöver 698

Blutdruckregulation 431–434
- Aldosteron 436
- ANP (atriales natriuretisches Peptid) 436
- Aquaporin-2 435
- Bainbridge-Reflex 433
- BNP (brain natriuretic peptide) 436
- Druckdiurese 435
- Frank-Starling-Mechanismus 434
- Gauer-Henry-Reflex 433
- Kreislaufzentrum 434
- kurzfristige, kontinuierliche 698
- - Mechanismen 432–434
- langfristige, Mechanismen 434–436
- natriuretische Peptide 434, **436**
- neuronale Regelkreise, Stellglieder 434
- Neuronen, kreislaufsteuernde 434
- Nozizeptoren 434
- Regulationssysteme, zentrale Verknüpfung 434
- Renin-Angiotensin-Aldosteron-System 434, **435–436**
- Störungen 699
- Sympathikus 435
- Thermorezeptoren 434
- Vasopressin 434, **435**
- Volumenrezeptoren 433

Blutentnahme, Plasmabestandteile 307
Blutfarbstoff, roter 326–328
Blutfluss
- intestinaler, Regulation 565
- Nieren 483

Blutgasanalyse *812–813*
- Barcroft-Haldane-Methode *813*
- Van-Slyke-Apparat *813*

Blutgefäße s. Gefäße
Blutgruppen 328–330
- Bestimmung 329–330

Blut-Hirn-Schranke 43–44, 421
- Adrenalin 43
- Austauschfunktion 43–44
- Endothelzellen, Hirnkapillaren 43
- - lipidhaltige Membran 43
- Enzyme 43
- Schrankenfunktion 43
- Tight Junctions, Endothelzellen 43
- Zytokine 640

Bluthochdruck s. Hypertonie
Blutkörperchen
- rote s. Erythrozyten
- weiße s. Leukozyten

Blut(körperchen)senkungsgeschwindigkeit (BSG) 309, **356**
Blutkörperchenzählapparat *810*
Blutkörperchenzählung *810*
Blutkreislauf
- prä-/postpartaler 673
- Schema 415

Blut-Liquor-Schranke
- Natrium-Kalium-ATPase 44
- Permeabilität 44

Blutmenge *811*
Blutmonozyten, Entzündung 357
Blutplasma s. Plasma
Blutpuffer, Kohlendioxidpartialdruck 527
Blutsäule, intravasale, Unterbrechung 425–426
Blutspiegelveränderungen, postprandiale 600
Blutstillung 330–340
- Adhäsion/Aggregation 331
- endgültige 334–337
- Fibrinbildung 336
- hämostatischer Pfropf 332–333
- primäre 331, 333
- sekundäre 334–337
- Thrombin(bildung) 335–337
- Thrombospondin 332
- Thrombozyten 321, 331, **338**
- Vasokonstriktion 331
- vorläufige 331, 333

Bluttemperatur, zentrale 617
Bluttransfusion, Kreuzprobe 330
Blutungen, Frakturen 170
Blutungsneigung, Vitamin-K-Mangel 609
Blutungszeit
- Bestimmung *810–811*
- pathologische Veränderungen *811*

Blutviskosität 308
- Hämatokrit 309
- Hämodynamik 417–418
- Hirndurchblutung 46
- scheinbare 418

Blutvolumen **308**, 632
- Altersabhängigkeit 308
- Bestimmung 308
- - Herzzeitvolumen, Berechnung 441
- Geschlechtsunterschied 308
- Indikatorverdünnungsmethode 308
- Kontrolle 700
- Wasserhaushalt 534

Blutzellen 314–326
Blutzuckerspiegel
- Catecholamine 602
- Cortisol 602
- Glucagon 602
- Glucocorticosteroide 742
- glukoregulatorische Hormone 602
- hormonelle Regulation 602
- Insulin 602, 749
- normaler 601
- pathologischer 601
- Regulation 748–749, 751–756
- Wachstumshormon 602

B-Lymphozyten/-Zellen 317, 320, **324**, 374
- s. a. Lymphozyten
- aktivierte 368
- Aktivierung, Primär- und Sekundärantwort 380
- - T-Zell-unabhängige, AB0-System 379
- - - Antigene/Endotoxine 379
- anerge 370
- Antikörperproduktion, IL-6 355
- Blut 382
- CXCL13 382
- Entwicklung 368
- - außerhalb des Knochenmarks 371
- Epitope, Antigene 364
- erste Reise 370–371
- klonale Expansion 377
- reife, naive 324, 368
- - Homing 371
- Reifung 370–371
- - Knochenmark 370
- Rezirkulation 371
- Selektion 370
- T-Helferzellen, Interaktion 377
- - Kooperation 377
- unreife 322, 324, 368, 370
- - klonale Deletion 370
- - Selbsttoleranz, zentrale 370
- Venolen, hochendotheliale 382

BMI (Body Mass Index) 584–585
- Alters-/Geschlechtsabhängigkeit 585
- Ernährungszustand 584
- Morbidität/Mortalität 584
- Normwerte 585
- Plasmaleptinspiegel 596

BMP (bone morphogenetic protein)
- Knochenneubildung 168
- Osteoblasten 168

BNP (brain natriuretic peptide) 711, **747**
- Blutdruckregulation 436
- Herzinsuffizienz 748

body cell mass (BCM) 586
Body Mass Index s. BMI
Bodybuilding, Muskelhypertrophie 775
Bogengang
- Ausrichtung, räumliche 145
- hinterer 144
- - vertikaler 142
- horizontaler 144
- - seitlicher 142
- rechter/linker, Winkelbeschleunigung 144–145
- vorderer 142, 144

Bogengangsafferenzen 144
- Aktivität, Winkelgeschwindigkeit 145
- Erregungsablauf 144
- horizontale 145
- vertikale 147

Bogengangsorgane 141–142, **143–145**
- Bau und Funktionsweise 143
- Drehbeschleunigung 143–144
- Lage 145
- Reiz, adäquater 143–144
- Winkelbeschleunigung 143–144

Bohr-Effekt 467
- Plazenta 467
- Sauerstoffentkoppelung 467

Bombesin 712
bone morphogenetic protein s. BMP
Botenstoffe, Osteoblasten 168
Bowman-Drüsen, Riechschleim 159
Bowman-Kapseldruck 489
Bowman-Kapselraum 489
Boyle-Gesetz, Plethysmographie 458
Bradykinesie, Parkinson-Syndrom 241
Bradykinin 712
- Durchblutungsregulation 429
- Entzündung(smediatoren) 70–71, 354–355
- G-Protein-gekoppelte Rezeptoren, Aktivierung 71
- Kontaktaktivierungssystem 336
- Nierendurchblutung 487
- NO-Freisetzung 429
- Nozizeptoren, Aktivierung 69

Bradymetabolismus 616
brain natriuretic peptide s. BNP
brechende Medien, Abstände *802*
Brechkraft 83
- Änderung, Akkommodation 83
- Bestimmung 83, *802*
- Luft-Kornea-(Kammerwasser-)System 83
- positive, Linse 81

Brechungsindex 82, *802*
- Ablenkwinkel 82

Brennpunkt 82
- horizontaler/vertikaler, Astigmatismus 84

Brennstoffgemisch 598
Brennweite 82
- Kehrwert 83

Brennwert
- Nahrung 600
- physikalischer 600
- physiologischer 590, 600

Broca-Aphasie 138, 290, 292
Broca-Region 138, 275
Broca-Sprachzentrum 283, 292
Brodmann-Areal 283
- 22 276
- 41/42 135
- 44 276

Bromsulfalein, Gallentransport 558
Bronchialmuskulatur, β_2-Rezeptoren 472
Bronchialsystem, IgA 366

Bronchiektasen 784
Bronchitis
– Alter 784
– chronische, blue bloater 473
Brown-Séquard-Syndrom 76
Bruch-Membran 92–93
Brunner-Drüsen 559
– Dünndarmkrypten 568
– pH-Wert 568
Brustwachstum, Fettstoffwechsel 653
BSG s. Blut(körperchen)senkungsgeschwindigkeit
Bürstensaummembran 492
– Aminosäuren, Transport 574
Büschelzellen, Bulbus olfactorius 161
buffer base 527
bulbäres extensorhemmendes System, posturale Reaktionen 233
Bulbourethraldrüsen 661
Bulbovagalreflex, Hirntod 791
Bulbus olfactorius 159, 161–162
– Abriss 163
– Across-the-Fibre-Pattern 162
– Emotionen 300
bullöses Pemphigoid 645–646
Bungarotoxin, neuromuskuläre Erregungsübertragung, Blockade 185
Bursa Fabricii 324
Butyrat, Ballaststoffe, Fermentation 611
B-Zellen s. B-Lymphozyten/-Zellen
B-Zell-Leukämie 370
B-Zell-Rezeptor (BCR) 366
– Epitope 377
– IgD/IgM 366
B-Zell-Toleranz, periphere 377–378
B-Zwischenzellen, bicarbonatsezernierende, Sammelrohr 497

C

C1-Inhibitor 353
C1q 351
C1r 351
C1s 351
C2 (Serinprotease) 352
C3 352
– Mangel, Infektionen, pyogene 354
C3a 352
– Chemotaxis 352
– Entzündungsmediatoren 352, 354
C3b 352–353
– Bedeutung 353
– inaktives (iC3b oder C3bi) 352
– Opsonin 352
C3bBb 352
C3dg, membrangebundenes 352
C3-Konvertase 351–352
– Inaktivierung 352
C4 351–352
C4a 351
– Entzündungsmediatoren 354
C4b 351–353
C4b/C2b-Komplex 352
C5a 320
– Bedeutung 353
– Chemotaxis 353
– Entzündungsmediatoren 354
C5b 353
C5-Konvertase 351
C6 353
C7 353
C8 353
C9-Faktoren 353
C-18-Steroide 713
C-19-Steroide 713
Caγ-Kanäle 390
Cabrera-Kreis 404
CACA (cis-4-Aminocrotonsäure) 30
CAH (kongenitale adrenale Hyperplasie) 743
Caisson-Krankheit 475–476
Calcediol 760
Calciferol, Niereninsuffizienz 761
Calciferolsteroide, Transport im Plasma 760
Calcisomen
– dehnungsempfindliche Kanäle, Knochen 173
– Knochenbildung 169
Calcitonin 514, 540, 710, 732, **762**
– Calciumkonzentration 540
– Freisetzung, Plasmacalciumkonzentration 540
– Gastrointestinaltrakt 762
– Knochenresorption 171
– Osteoklastentätigkeit 172, 762
– Phosphatresorption, proximale 504
– Plasmacalciumkonzentration 762
– Schwangerschaft 762
– Sekretion, Regulation 762
– tubuläre Resorption 762
– Wirkungen 757
Calcitonin-Escape 762
Calcitonin Gene-related Peptide s. CGRP
Calcitriol 540, 711–712, 721, **760–762**
– Calciumkonzentration 540
– Calciumresorption, Duodenum 760–761
– Hyperparathyreoidismus 168
– Knochenbildung 168
– Knochenmatrix 761
– Knochenstoffwechsel 760
– Mangel 761
– Nierenversagen, chronisches 761
– Osteoklastentätigkeit 172
– Parathyrin 759
– Synthese 761
– Überschuss 762
– Wirkungen 757
– Zytokine 761
Calcitriolrezeptoren
– Alopezie 761
– Mangel 761
– Osteoklasten 172
– spannungsgesteuerte 198
Calciumkonzentration 170
– Hyperthermie, maligne 639
– intrazelluläre, Hyperpolarisationen 170
– Milchgangsepithelien 760
– Osteoklasten 172
– Parathyrin 758–759
Calciumphosphathaushalt
– Knochen 166
– Regulation 539–541
Calciumphosphatumsatz, Calcitonin 514
Calciumpumpe
– ATP-abhängige/-getriebene 392
– – Skelettmuskelrelaxation 182
Calciumregulation, Knochenbildung 168
Calciumresorption
– Duodenum, Calcitriol 760–761
– Glucagon 756
– Hyperparathyreoidismus, primärer 759
– Parathyrin 514
Calciumrezeptor (CaR), G-Protein-gekoppelter 758
Calciumrückresorption, Parathyrin 759
Calciumsensitivität, Skelettmuskelfasern 191
Calciumspeicher, intrazelluläre, dehnungsempfindliche Kanäle, Knochen 173
Calciumtransport
– Dünndarm 574
– Tubulussystem 503–504
Calmodulin (CaM)
– Geruchszellen, Adaptation 160
– Muskulatur, glatte 195
calmodulinabhängige Proteinphosphatase 564
Calor, Entzündung 354
Calpain 794
CAM-1, Entzündung 357
CaM-Kinasen 719
cAMP (cyclisches Adenosinmonophosphat) 200, 334, 717, **719**
– ADH 513
– Duftstoffrezeptoren 159
– Knochenresorption 171
– Strom-Spannungskurve, Rechtsverschiebung 396
cAMP-gesteuerte Ionenkanäle, Duftstoffrezeptoren 159
Canaliculi 556
Capsaicin 60
Capsula-interna-Syndrom 209
– Gesichtsmuskulatur 208
– Lähmung, schlaffe 209
– Schlaganfall 208
Captopril 746
Caput quadratum, Rachitis 762
Carbachol, Darmatonie 561
Carbaminobindung 469
Carboanhydratase 521
– Bicarbonatbildung 469
Carboanhydratasehemmer 500
γ-Carboxylierung, Prothrombin 339
Carboxypeptidase A/B, Pankreassekret 555
Carboxypeptidase H (CPH) 749
β-Carotin
– LDL 736
– Nährstoffbedarf 608
Carotinoide, Lebensverlängerung 790
Caspasen 794
– Apoptose 793–794
catastrophic reaction 302
Catecholamine 689, 713
– Blutzuckerspiegel 602
– Cortisol 742
– hämostatischer Pfropf 332
– Herzinsuffizienz 444
– Herz-Kreislauf-System 629
– Hypoaldosteronismus 747
– Insulin 750
– Körpertemperatur 629
– Nierendurchblutung 485, 487

–Rezeptoren 691–692
–Stresssituationen 629
Catechol-O-Methyltransferase (COMT) 691
Cathelicidine, Keratinozyten 648
Cavum nasi 158
CBG (Corticosteroid-Bindungsglobulin) 714, 741, **744**
CC-Chemokine
–Herkunft 361
–Rezeptorfamilie 361
–Wirkung 361
CCK s. Cholecystokinin
CCL2 (MCP-1) 361
CCL3 (MIP-1α) 361
CCL5 (RANTES) 361
CCL11 (Eotaxin) 361
CCL19 382
CCL21 382
CCR1 361
CCR2 361
CCR3 361
CCR5 361
CCR7 382
CD1 318
CD2 318
CD3 318, **374**
CD4 318, **374**
–Lymphopoese 368
–Thymozyten 371
$CD4^+$-Helferzellen, AIDS 377
CD4-T-Zellen 324, **375**
–Stimulierung 379
CD8 318, **374**
–Lymphopoese 368
–Thymozyten 371
$CD8^+$-T-Zellen 324, **375**
CD10 318
CD11a 318
CD11a/CD18 355
CD11b/CD18 (CR3) 318, 350, 355
CD11c 318
CD11c/CD18 (CR4) 318
CD14 (LPS-(Lipopolysaccharid-)Rezeptor) 318, **349**
CD15s 318
CD16 318
CD18 318
CD19 318
CD22 318
CD23 318
CD25 318
CD26 318
CD28 318, 374
CD31 319
CD32 319
CD34 319
–hochendotheliale Venolen (HEV) 371
CD36 319
CD40 319
CD40-Liganden (CD40L) 377
CD41 319
CD44 319
CD45 319
CD46 (Membran-Kofaktor-Protein) 352
CD55 319
CD58 319
CD59 353
CD62E (E-Selektin) 319, 355
CD62L (L-Selektin) 319
CD62P (P-Selektin) 319
CD64 319
CD80/CD86 (B7.1 und B7.2) 374
CD95 (Fas) 319, 374, 377, 793
–Rezeptoren 793
CD115 319
CD116 320
CD152 320
CD154 320
CD178 (Fas-Ligand) 320, 374
CD235a 320
CD284 (TLR4) 349
CD-System, Leukozyten 317
Cellulose 611
CETP (Cholesterinester-Transfer-Protein), Lipidstoffwechsel, postprandialer 603
C-Fasern
–Geschmackszellen 152
–mechano-insensitive, Juckreiz 61
CFTR (cystic fibrosis transmembrane regulator) 461
–Defekt 624–625
CFU (Colony Forming Units) **321**, 323
CFU-E **321**, 323
CFU-GEMML 321
CFU-GM **321**, 323
CFU-M **321**, 324
CFU-Meg 325
CGL (Corpus geniculatum laterale) 89, **110–112**, 113, 115, 282, **284**, 285
cGMP (cyclisches Guanosinmonophosphat) 200, 334
–ANP 514, 720
–Durchblutungsregulation 430
–Stickstoffmonoxid (NO) 430
CGRP (Calcitonin Gene-related Peptide) 71, 712, **762**
–Entzündungsschmerz 71
–Migräne 71
Cheilitis, Vitamin-B_2-Mangel 609
chemische Synapse 28–29
chemoelektrische Transduktion
–Geruchsorgan 159
–Geschmacksorgan 153–155
Chemokine 358
–α-, β-, γ- bzw. δ-Chemokine 358
–Granulozyten, neutrophile 320
–Herkunft 361
–Rezeptorfamilie 361
–Wirkung 361
Chemokinrezeptoren 358, **361**
Chemorezeptoren 684, 699
–arterielle, periphere, Glomera aortica/carotica 434
–Atmung 473
–Darm 561
–Medulla oblongata 473
–periphere/zentrale 473
–Speichelsekretion 563
Chemosensibilität, Atmungsbeeinflussung 471
chemosensible Afferenzen 62
chemosensitive Sensoren 684
Chemotaxine 353
–Granulozyten, neutrophile 320
–körpereigene 349
Chemotaxis 348
–C3a 352
–C5a 353
–fMLP (Formyl-Methionyl-Leucyl-Phenylalanin) 348
–Phagozyten 348
Chenodesoxycholsäure 557
Cheyne-Stokes-Atmung 474
Chiasma opticum 89, **110**
Chloasma gravidarum 647
Chlor 162
Chlorid-Bicarbonat-Austauschsystem, Natriumtransport, Dünndarm 571
Chlorid(ionen)
–Absorption, Kolon 573
–Blutplasma 44
–Funktion 610
–Gehalt 540
–Konzentration 8, 540
–Ladung, negative 6
–Liquor cerebrospinalis 44
–Referenzwerte 610
Chloridkanal, Pankreas, Defekt 556
Chloridtransport 571
–Nieren 495
–Störung 573
–Tubulussystem 503
Chloroform, Geschmacksempfindungen auslösen 162
choanales Riechen 151
Choanen 158
Cholecalciferol 760
Cholecystokinin (CCK) **564**, 712, 750
–Calcitonin 762
–cholezystagoge Wirkung 564
–Energieaufnahme/-verbrauch 594
–Fettaufnahme 593
–Glucagonsekretion 755
–Magen-Darm-Trakt 561
–Ösophagustonus 547
–Wirkungsweise 562
Choleratoxin 719
–Becherzellen, Darm 559
–Kolon, Absorption 574
Cholesterin 313, 566, **603**, 604
–Absorption 575
–ACTH 740
–Galle 556
–Leber 551
–Mizellen 558–559
–Progesteron 653
–Richtwerte 608
–Steroidbiosynthese 738
–Synthese, Glucagon 756
– – HMG-CoA-Reduktase, Hemmung 604
–Transport, Nebenniere 738
Cholesterinester 566
–Verdauung 566
Cholesterinesterase 566
–Pankreassekret 555
Cholesterinester-Transfer-Protein (CETP), Lipidstoffwechsel, postprandialer 603
cholezystagoge Wirkung, Cholecystokinin 564
Cholin, Absorption 577
cholinerge Neurone, Schlaf 266
Cholinesterasehemmer 184
chologene Diarrhö 575
Cholsäure 557
Chorda dorsalis 664, 666
–Derivate 666
Chorda tympani 152, 156
Chorea 239–240
–Huntington 210, 239–240
Chorioidea 81, 92
Chorion (Zottenhaut), Plazenta 669
Choriongonadotropin, humanes s. hCG
Chorionhöhle 665
Chorionsomatomammotropin, humanes (hCS) 711
Christmas-Faktor 334
Chrom, Funktion/Referenzwerte 610
chromatische Aberration 83
Chronaxie 21
–Muskellähmungen 21
chronische Erkrankungen, Juckreiz 61
chronotrope Wirkung
–negative, Parasympathikus/Vagus 395–396
–positive, Sympathikus 395–396, **411**
CHR-1-Rezeptoren 739
Chylomikronen 575, **576**, **602–603**
–Lipidresorption 602
Chymotrypsin, Pankreassekret 555
Chymotrypsinogen, Proteine, Verdauung 565
Cimetidin, Ulkuskrankheit 554
C1-Inhibitor 336
–Fibrinolysehemmung 341
11-cis-Retinal 95
–Strukturformel 94
11-cis-Retinol-Dehydrogenase 95
Citratzyklus 587
–Leistung, maximale 771
Citrullin 720
Claudicatio intermittens 783
Clearance
–fraktionelle, D-Glucose 491
–organische, Anionen/Kationen 510

- renale 491
- - Harnstoff 491

Clearance-Methode, Gewebedurchblutung, Bestimmung *809*
CLIP (Corticotropin-Like-Intermediate-Lobe-Peptid) 710, 740
CLL (chronisch-lymphatische Leukämie) 325
CML (chronisch-myeloische Leukämie) 325
CNG-Kanäle, Duftstoffrezeptoren 159
CNP (C-Typ-natriuretisches Peptid) **747**
- CNG-Kanäle, Duftstoffrezeptoren 159

CNQX (6-Cyano-7-Nitroquinoxalin-2,3-Dion) 30
CNV (Contingent Negative Variation), EEG 260
CO_2-Druck s. Kohlendioxidpartialdruck
Cochlea 125, **126**, 142
- Aufbau 127
- Frequenzdispersion 128
- Funktionsweise 126–134
- Ionenverteilung 130
- Potenzialverteilung 130
- Schallanalyse, Frequenzdispersion 128
- - räumliche 126
- Signalverarbeitung 126–131

Cochlea-Implantate **135**, 139
- Schwerhörigkeit 52

Cocktailparty-Effekt 789
Codein, Doping 779
Codierung, Geschmackszellen 155
Coeruloplasmin, Entzündung 356
CO-Hämoglobin *811*
Colliculi
- inferiores 134, **135**
- - Trochleariskerne 115
- superiores 115, 134
- - Augenbewegungen 117–118
- - Informationsverarbeitung, parallele 113
- - Okulomotoriuskerne 115

Colon irritabile 201
Commotio cerebri, Amnesie, retrograde 276
complex cells, visueller Kortex 112
Compliance
- Gefäße 415–416
- Lunge 455
- Lungenfibrose 455
- Ruhedehnungskurve 454
- Veränderungen 455

COMT (Catechol-O-Methyltransferase) 691
Conchae nasales 158
Connexin 26 (Cx26), Mutationen, Schwerhörigkeit, erbliche 131
Connexine, Synapse, elektrische 28
Conn-Syndrom, Hyperaldosteronismus 513
Contergan® (Thalidomid), Embryo-/Fetopathien 668
COPD (chronic obstructive pulmonary disease) 460
Cor pulmonale, Hypertonie, pulmonale 464
Cori-Zyklus 606
Cornified-envelopes-Proteine, Stratum corneum 646
Corona radiata 655
Corpus(-ora)
- geniculatum laterale (CGL) 89, **110**, **112**, 113, 115, 282, 284–285
- - - Augenbewegungen, Koordination 117
- - mediale (CGM) 134–135, 282
- haemorrhagicum 657
- luteum 655, **658**
- - Degeneration 656
- - Luteolyse 658
- - Progesteron 652
- - reifes 657
- striatum, Projektionswege 236

Corticostatin 739
Corticosteroid-Bindungsglobulin (CBG) 714, **741**, 744
Corticosteroide, Leistung, körperliche 773
Corticotropin 710
Corticotropin-Like-Intermediate-Lobe-Peptid (CLIP) 710, 740
Corticotropin-Releasing-Hormon s. CRH
Corti-Organ 126
- Flüssigkeitsbewegung 129
- Haarzellen 126
- Rasterelektronenmikroskopie 127
- Reissner-Membran 127
- Reiz, adäquater 128–129

Cortisol 710
- Appetit 742
- Ausscheidung 741
- Bindegewebe 742
- Blut 742
- Blutgefäße 742
- Blutzuckerspiegel 602
- Catecholamine 742
- Depression 742
- Entzündungshemmung 741
- fetale Entwicklung 743
- GH-Sekretion 726
- Glaukom 742
- Herz 742
- Hypertonie 742
- Immunsystem 742
- Insulin(sekretion) 750
- Insulinspiegel 742
- Katarakt 742
- Knochen 742
- Kreislauf 742
- Magen 742
- Mangel, Hypoaldosteronismus 747
- Nieren 742
- Proteinsynthese 605
- REM-Schlaf 742
- Rückkopplung 741
- Sekretion, Regulation 739
- Stoffwechsel 741
- Tagesperiodik 739
- Transport 741
- Wirkungen 741

Cortison
- Embryo-/Fetopathien 668
- Sekretion/Synthese 739

COX (Cyclooxygenase) 719
- COX-1 719
- COX-2 719

COX-Hemmer
- Cortisol 742
- Schmerztherapie 79

C-Peptid 749
- Insulin 749
- β-Zellen 748

C-Protein, Skelettmuskulatur 176, 178
CR3 (CD11b/CD18) 350
CRALBP (zelluläres Retinalaldehyd-bindendes Protein) 93–94
C-reaktives Protein s. CRP
Creatinin **490**, 532
- Strukturformel 490
- Urämie 515

Creatinin-Clearance 491
- GFR 491
- Nierendurchblutung 484

Creatinphosphat, Muskelarbeit 193
CRH (Corticotropin-Releasing-Hormon) 710, 723, **739**, 741
- Freisetzung, Faktoren 740
- Leptin 763
- Sekretion, hypothalamische 743

CRH-ACTH-Cortisol, endokrine Achse 741
CRH-BP (CRH-Binding-Protein) 739, 741
CRH-Test 741
Crista ampullaris 141–143
crowding-Phänomen 104
CRP (C-reaktives Protein), Entzündung 356
Cryptidine, Abwehrmechanismen, äußere 346
CSF (Colony Stimulating Factors) 321, 323
C-21-Steroide 713
C-Streifen, Skelettmuskulatur 176
CTLA-4 (zytotoxic T-lymphocyte associated protein-4) 374
C-Typ natriuretisches Peptid (CNP) 720
C-Typ-Lektin-Rezeptoren 363
C-Typ-natriuretisches Peptid (CNP) 747
Cumarin-Derivate, Gerinnungshemmung 339
Cumulus oophorus 663
Cupula **144**, 146
Curare 184, **688**
- neuromuskuläre Erregungsübertragung, Blockade 184

Cushing-Syndrom 725, **743**
- ACTH-(un)abhängiges 743
- adrenales 743
- Cortisol 741
- Hypertonie, arterielle 445
- Osteoporose 169
- Proteinsynthese 605
- zentrales 743

c-Welle, Venenpuls 424
CX_3CL1 (Fratalkine) 362
CXC-Chemokine 358
- Herkunft/Wirkung 361
- Rezeptorfamilie 361

CXCL1, -2, -3 361
CXCL8 (IL-8) 361
- Entzündung 355

CXCL10 361
CXCL12 361
CXCL13 (BLC) 361
- B-Lymphozyten 382

CXCR1-CXCR5 361
CXC-Rezeptoren 358
Cyclooxygenasen 719
Cyclopentanoperhydrophenanthren, Steroidhormone 713
Cyclopropan, Hyperthermie, maligne 639
CYP11A1 738
CYP17 738
CYP21B, Defekt 743
CYPB11B1 738
- Defekt 743

CYPB11B2 738
Cystein 605
- Aufnahme, tägliche 611
- Bedarf, altersabhängiger 607

Cystinurie 508, 575
Cytochrom C, Apoptose 793–794
Cytochrom P-450 719
Cytochromoxidase-blobs, visueller Kortex 113
cytokine mix 358
C-Zellen (Schilddrüse), calcitoninproduzierende 732
C-Zellkarzinom, Calcitonin 762

D

Dämpfung, Schallübertragung 125
DAF (Decay Accelerating Factor) 352
Darm
- Permeabilität, passive 569
- Salztransport 568–569
- Transport, para-/transzellulärer 569
- Wassertransport 568–569

Darmatonie, Carbachol/Neostigmin 561
Darmbakterien 579
Darmgase 550
- Darmflora 579

Darmkontinenz 704–705
Darmmotorik
- Afferenzen, viszerosensible 561
- Prokinetikum 549
- Störungen 550

Darmnervensystem 684
Darmperistaltik, Hypothyreose 737
Darmsekretion 559
Darmwand, Zellen, endokrine 561
DASH-Diät 612
DBP (Vitamin-D-bindendes Protein) 714
DC-Potenziale, EEG 256

DC-Verstärker, EEG 256
Decidua, Plazenta 669
Defäkation 550, **704–705**
–Querschnittsläsionen 550
–Steuerung, reflektorische/willkürliche 550
–Willkürmotorik 703
Defensine
–α-/β-Defensine, Abwehrmechanismen, äußere 346
–Keratinozyten 648
–Phagozytose 648
Defibrillation, elektrische 405
Deflationsreflex 472
Dehalogenase, Defekt 733
Dehnbarkeit, Gefäße 415
Dehnungsreflexe, Stützreaktionen 232
Dehnungsreize
–Knochenbildung 169
–Magensaftsekretion 563
–Nervensystem, enterisches 701–702
Dehnungsrezeptoren
–Atmungsbeeinflussung 471
–Darm 561
–Herz 694
–Herzvorhöfe, Druck, zentralvenöser 433
–Lunge 694
–Niederdrucksystem 433
Dehnungswiderstand, Skelettmuskelfasern 190
Dehydratation 542
–hypertone 542–543
–hypotone 542–543
– – ADH 730
–isotone 542–543
Dehydroepiandrosteron (DHEA) 710, 737
Dehydroepiandrosteron-Sulfat (DHEA-S) 671
Deiters-Zellen, Corti-Organ 127
Déjerine-Syndrom 293
Dejodinase, Typ 1/2 733
Dejodinierung 732
Demenz 787
–Alzheimer-Krankheit 163, 275–276, 787–788
–multiple Sklerose 25
–vaskuläre, subkortikale 788
Dendriten 1
dendritische Zellen (DZ)
–Epidermis 648
–Stratum spinosum 645
dense areas, glatte Muskulatur 195
dense bodies, glatte Muskulatur 195
Densitometrie 586
Depigmentierung, Tyrosinasedefekte 647
Depolarisation 11–13, 20
–diastolische 393–394
– – Herzmuskelzelle 393
–Endwert 20
–ganglionäre Übertragung 688
–Nachpotenzial 16
–Nervenzelle 15
–primäre afferente (PAD) 34
–Steilheit 20
–Synapsen 278
–synaptische 32
–Vestibularsystem 142
Depression
–Cortisol 742
–CRH-Freisetzung 740
–Cushing-Syndrom 743
–Hypothyreose 737
Depressor-Areal, medulläres 694
Dermatitis
–atopische 649
– – Juckreiz 61
–Niacinmangel 609
–Vitamin-B_2-Mangel 609
Dermatome 62–63
–Berührungsempfinden 62
–neurologisch-topische Diagnostik 62
Dermatomyositis 385
Dermis 646
Desensibilisierung
–Abwehrreaktionen, Abschwächung 385
–Hormonwirkung 722
Desmin
–glatte Muskulatur 196
–Skelettmuskulatur 176
Desmolase 739
–20,22-Desmolase 740
Desmosomen 644
Desoxycholsäure 557
11-Desoxycorticosteron (DOC) 744
Desoxygenierung, Hämoglobin 465
Desoxyribonuklease, Pankreassekret 555
deszendierende Kontrolle, Lokomotionsgenerator 250
deszendierende Traktsysteme, Spinozerebellum 247
Detergenzien 558
Detrusorhyperreflexie 705
Detrusormuskel, Miktion 705
Detrusor-Sphinkter-Dyssynergie 707
Detumeszenz, Erektion 662
deuteranomal 102
deuteranop 102
DEXA (Dual Energy X-ray Absorptiometry) 586–587
Dexamethason-Suppressionstest 725, **741**
Dextrane 311
α-Dextrinase 566
α-Dextrine 566
Dezerebrierungsstarre 233–234
–α-/γ-Starre 233
Dezibel, Hörverlustskala *805*
D-Galactose 577
–L-Formen 574
D-Glucose 577
–Clearance, fraktionelle 491
–L-Formen 574
DHEA (Dehydroepiandrosteron) 710, 737
DHEA-S (Dehydroepiandrosteron-Sulfat) 671
DHP-Rezeptoren s. Dihydropyridin-Rezeptoren
Diabetes insipidus **497**, 731
–Dehydratation, hypertone 543
Diabetes mellitus 499, **753–755**
–Arteriosklerose 783
–Atemarbeit 461
–Autoimmunkrankheiten 384
–Blind-Loop-Syndrom 579
–Cushing-Syndrom 743
–Elektrolytstörungen 754
–Embryo-/Fetopathien 668
–GH-Überschuss 727
–Glomerulosklerose 754
–Glucocorticosteroide 742
–Glucoseproduktion 601
–Glukosurie 507
–Hämoglobin A1c 754
–Hitzschlag 638
–Hyperthyreose 737
–Immunresistenz 755
–Insulinmangel 752–753
–Ketoazidose 754
–LDL 754
–Leptin 594
–Makroangiopathie 754
–metabolisches Syndrom 585
–Mikroangiopathie 754
–Neuropathie 73
–Nüchtern-Glucosewert 601
–Proteinurie 754
–Schwangerschaft 753
–Triglyceridspiegel, postprandialer 602
–Typ 1 753
–Typ 2, Diabetes mellitus 753
– – Hyperinsulinämie 753
– – Insulinmangel 753
–VLDL 754
–Wasserhaushalt 754
diabetisches Fußsyndrom 754
Diacylglycerin/-glycerol (DAG) 279, 690, 719
–G-Protein-gekoppelte Rezeptoren, Aktivierung 71
–Noradrenalin, Übertragung 692
diacylglycerolabhängige Proteinkinase B 564
Diät(en) 612–613
–elektrolytbeschränkte 612
–energiedefinierte 612
–fettarme 612
–lactosefreie 612
–phenylalanin-/purinarme 612
–phosphatreiche 505
Diapedese
–Entzündung 357
–Granulozyten, neutrophile 320
Diarrhö 572
–chologene 575
–Hyperthyreose 737
–osmotisch induzierte 572
–osmotische 565, 578
Diastole 392, **405–406**
–Dauer 408
–Niederdrucksystem 415
diastolische Depolarisation 393–394
diastolischer Druck 407
Diathermie 21
dibrin degradation products s. FDP
DIC (disseminierte intravasale Gerinnung) 338
dickes Filament, Skelettmuskulatur 176
dietary approach to stop hypertension (DASH-Diät) 612
Diethylstilbestrol, Embryo-/Fetopathien 668
Differenzialrezeptoren 53
Differenzsignal, Motoneurone 224
Diffusion
–Atemgase 451–452
–freie, Triglyceride 575
Diffusionskapazität
–Ausdauertraining 777
–Gase 451
–Lunge 452
Diffusionspotenzial, Tubulusepithel 495
Diffusionsstörungen, Ventilation, alveoläre 462
Diffusionsstrom 451
digestive Phase, Dünndarm 549
Dihydropyridin-(DHP-)Rezeptoren
–elektromechanische Kopplung 181
–α_1-Untereinheit 185
Dihydropyridine, Ionenkanäle, spannungsgesteuerte 15
5α-Dihydrotestosteron (DHT) 652
–Hodenfunktion 659
1,25-Dihydroxycholecalciferol **760**, 762
–Knochenbildung 168
–Nieren 480, **511–512**
–Parathyrin 759
Dijodtyrosin-TG (DJT) 732
dikrote Welle, Druckpuls 419
Dioptrien, Myopie 85
Diphenylalkylamine, Ionenkanäle, spannungsgesteuerte 15
2,3-Diphosphoglycerat 467–468
–Sauerstoffbindungskurve 467–468
–Schilddrüsenhormone 736
Diplopie 118
Disaccharide, Zufuhrempfehlungen 611
Disfazilitation (Entbahnung), Erregungsausbreitung, Neuronenverbände 38–39
Disinhibition
–Projektionsweg, direkter/indirekter 237
–Thalamus, Bewegungssymptomatik 239
Disinhibition (Enthemmung), Erregungsausbreitung, Neuronenverbände 38–39
Diskonnektivitätssyndrom 293
–hinteres 293
Diskozyten 315
Dispersionsprisma *811*
Dissé-Raum 556
Dissoziationskurve, Bicarbonat 520

distales Nephron 496–497
DIT (diet induced thermogenesis) 588–589
Diurese
–ANP 748
–vermehrte, Gauer-Henry-Reflex 433
Diuretika 499–501
–Hitzschlag 638
–Hyperaldosteronismus 513
–Nebenwirkungen 501
–Wirkungsweise 500
Divergenz, Erregungsausbreitung, Neuronenverbände 37
Divertikel 786
Divertikulose 786
DNA-Abbau, Apoptose/Nekrose 794
DNA-Polymerasen, Magnesiumhaushalt 542
Dobutamin, Herzinsuffizienz 396
DOC (11-Desoxycorticosteron) 744
Docosahexaensäure, Fischöl 604
Dolor, Entzündung 354
Dominanzsäulen, okuläre 115, 283
L-Dopa s. Dopamin
Dopamin 237, 710–711, 713
–Aldosteron, Synthese 744
–ARAS 285
–Basalganglien 236–237
–Energieaufnahme/-verbrauch 594
–GH-Sekretion 726
–Nierendurchblutung 487
–Parkinson-Syndrom 241
–Prolactinspiegel 728
–Wirkung, inhibitorische 32
Dopaminantagonisten, Hyperprolaktinämie 728
dopaminerge Projektionsneurone, Degeneration 240
dopaminerges System, Substantia nigra 238
Doping 770, **778–779**
–Anabolika 779
Doppelbilder/Doppeltsehen 109, 118
Doppler-Sonographie
–Durchblutung, regionale 442
–Hirntod 791
Dottersack 665–666
Doubly-Labeled-Water-Technik, Isotopendilution 591
Drehbeschleunigung, Bogengangsorgane 143–144
Drehschwindel 148
Dreieck nach Penrose 119
dromotrope Wirkung
–negative, Parasympathikus 396
–positive, Sympathikus 396
Druck
–arterieller, mittlerer 420
– – Schwerkraft 426
–diastolischer 407
–hydrostatischer 489
– – Erhöhung, Ödeme 423
– – Interstitium 422
– – Kapillaren 421–422
– – Schwerkraft 425
–intrakranialer 46
–intraokularer, Bestimmung *803*
–intrapleuraler 452–453
– – Inspiration/Exspiration 453
–intrapulmonaler 453, 455
– – Inspiration/Exspiration 453
– – Tieftauchen 475
–intravasaler 425–426
– – Körperhaltung, aufrechte 426
– – Schwerkraft 426
–kolloidosmotischer 489
– – Blutplasma 422
– – Flüssigkeit, interstitielle 422
– – Verminderung, Ödeme 423
–Lunge 463
–onkotischer 489
– – peritubulärer 496
–osmotischer, Blutplasma 311
–Perfusion 463
–subglottischer, Stimmbildung 138
–systolischer 407
–transmuraler 414
–venöser, Schwerkraft 426
–zentralvenöser, Dehnungsrezeptoren, Herzvorhöfe 433
Druckänderungen, Tauchen 475
Druckbelastung
–Frank-Starling-Mechanismus 409–410
–Herzinsuffizienz 413
–Herzklappenstenose 413
Druckdiurese
–Blutdruckregulation 435
–Kurven 435
Druckpuls(kurve) 419–420
–Ausbreitungsgeschwindigkeit 419
–Inzisur 419
–Welle, dikrote 419
Drucksteigerung, intrakranielle s. Hirndrucksteigerung
Druck-Stromstärke-Beziehungen, Hämodynamik 416–418
Druckverhältnisse, Herzzyklus 407
Druck-Volumen-Arbeit
–Atemarbeit 463
–Herz 411–412
Druck-Volumen-Beziehung/-Diagramm
–arterielles System 416
–Herzaktion 409
–Lunge 455
–venöses System 416
d-Tubo-Curarin 184
Dual Energy X-ray Absorptiometry (DEXA) 586–587
Duchenne-Muskeldystrophie 186
Ductus
–arteriosus (Botalli) 671, 674
–choledochus 557
–cysticus 557
–deferens 660
–hepaticus 557
–pancreaticus 557
–reuniens 141
Dünndarm
–Aktivität, makro-/mikroskopische 549
–Altersveränderungen 786
–Anatomie, funktionelle 568
–basaler elektrischer Rhythmus (BER) 549
–Becherzellen 559, 568
–digestive Phase 549
–Epithelregeneration 568
–Falten 568
–Glucosetransport 570
–interdigestive Phase 548
–Minutenrhythmus 549
–Misch- und Segmentationsbewegungen 549
–Motorik 548–549
–Muskulatur, Motilitätsmuster 549
–myoelektrischer Motorkomplex 549
–Natriumtransport 571
–Oberfläche, absorptive 568
–Salzresorption 572
–Solvent-Drag-Phänomen 570–571
–Störungen 572
–Transport ins Zäkum 549
–Zottenfaltung 568
dünnes Filament, Skelettmuskulatur 175
Duffy-System 328
Duftstoffe 158
–Codierung 161
Duftstofferkennung
–Mechanismen, inhibitorische 161
–Schwelle 158
Duftstoffrezeptoren 159
–Adaptation 160
–Enzymkaskade 159
–G-Protein-gekoppelte Rezeptoren 159
–Signaltransduktion 159
Dunkeladaptation 104–105
–monophasische Kurve 105
–Purkinje-Verschiebung 105–106
–Verlauf 106
Dunkelheit, Sehen 105
Duodenalgeschwür 554
Duodenum, Calciumresorption, Calcitriol 760–761
Durchblutung
–Adrenalin 428
–Ausdauertraining 776
–Autoregulation 431
–Erhöhung, körperliche Arbeit 437
–Haut 648
–lokale, Messung *808–810*
–Messungen *808–810*
–regionale, Doppler-Sonographie 442
– – Szintigraphie 442
– – Venenverschlussplethysmographie 442
Durchblutungsregulation
–Adrenozeptoren 427–429
–Bradykinin 429
–cGMP-Abbau, Hemmung 430
–cGMP-Bildung, Stimulation 430
–Eicosanoide 429
–endotheliale Faktoren 429–430
–Gefäßinnervation, vegetative 427–428
–Grundlagen 427–431
–Histamin 429
–Hormone 428–429
–Hyperämie, reaktive 431
–lokal-chemische Faktoren 430–431
–Mechanismen, körperliche Arbeit 438
–Mikrozirkulation 421
–Noradrenalin 427–428
–Parasympathikus 427
–Pressorezeptoren, arterielle 432–433
–Prostaglandin I_2 (PGI_2) 429
–Spillover 428
–Stickstoffmonoxid (NO) 429
–Sympathikus 427
–Thromboxan A_2 429
–Vasopressin 429
–Wärmetransport, innerer 622
Durchblutungsstörungen
–zerebrale, Alter 788
– – Glutamat, extrazelluläres 33
Durchflussmessungen, Gefäße, isolierte *808–809*
Durst(empfindung/-gefühl) 534
–ADH 731
–Alter 786
–Hypothalamus 536, 731
–hypovolämischer 535–536
dying back 27
Dynorphin 237
–Nozizeptoren, Hemmung 74
Dysgeusie 156
Dyslexie, Hemisphärenunterschiede 294
Dysmetrie 247
–sakkadische 118
Dyspnoe 463
–Herzinsuffizienz 444
–koronare Herzkrankheit 413
Dystrophin, Skelettmuskulatur 178

E

E605, neuromuskuläre Erregungsübertragung, Blockade 185
von-Ebner-Spüldrüsen, Wallpapille 152
Echinozyten 316
Echokardiographie 414
ECM (Extrazellulärmasse) 586
Edinger-Westphal-Kern 89
EDRF (endothelium derived relaxing factor) 334
–Knochendurchblutung 170
EDTA, Gerinnungshemmung 339
EEG (Elektroenzephalogramm) 254–259, *798*
–Ableitung 257–259
–AC-Verstärker 256

- Altersveränderungen 787
- Average-Verfahren 257
- Bereitschaftspotenzial 260
- CNV (Contingent Negative Variation) 260
- DC-Potenziale/-Verstärker 256
- Elektrodenplatzierung 257
- Epilepsie 257
- EPSP 254–255
- Erinnerungstest 278
- Erwartungspotenzial 260
- evozierte Potenziale 257, 259
- Feldpotenziale 254–255
- - wellenförmige 256
- Frequenzbänder 257–258
- Hirnfunktionen 253–262
- Hirntod 791
- IPSP 255
- Magnetfelder 254
- Membranpotenzial 254
- Null-Linien-EEG 257
- P 300 259
- Potenziale, ereignisbezogene, langsame 259
- Schlaf(stadien) 263
- Untersuchungsmethoden, ergänzende 260–262
- Verlangsamung 257
- Wellen 257

effektiver Filtrationsdruck 421–422
Effektivtemperatur 634
- Klimafaktoren 634

Effektor-Proteine, Proteinkinase A 719
Effektorzellen 376
Efferenzen
- Atmung 472
- motorischer Kortex 207
- Nozizeptoren 71
- Pupillenlichtreaktion 88

Efferenzkopie, Spinozerebellum 247
EGF (epidermal growth faktor), Rezeptor-Tyrosin-Kinasen 720
Eicosanoide 719
- Durchblutungsregulation 429

Eicosapentaensäure, Fischöl 604
Eigengeruch 163–164
Eigenreflex 220
Ein-Elektroden-Spannungsklemme *798*
Eingangssystem(e)
- Kleinhirn(kerne) 243–244
- Purkinje-Zellen, Aktivierung 244

Einheitsbild, binokulares 108
Einsatzreserven, gewöhnliche 770
Einthoven-Ableitung, bipolare (EKG) 398–402
Einthoven-Dreieck 399
Einzelzuckung 189
- Skelettmuskelfaser 191

Eisbad, Hyperthermie, maligne 639
Eisen 608
- Absorption 578–579
- Absorptionsmechanismus 579
- Aufnahme, tägliche 326
- Bedarf 326
- im Blut 578
- Funktion 610
- Gesamtbestand des Körpers 326
- Referenzwerte 610
- Transport im Dünndarm 574
- Überladung 610

Eisenmangel 579
- Anämie **327**, 579

eiserne Lunge 456
Eisprung s. Ovulation
Eiweißmangel/-verlust, Ödeme 423
Eizellenentwicklung s. Oogenese
Ejakulat 662
Ejakulation 662
Ejektionsfraktion 408
- Herzaktion 414
- Sympathikus 410

EKG (Elektrokardiogramm) 397–405, *798*
- Analyse 403–405
- AV-Block, totaler 400
- ektope Erregung 401
- Erregungsbildung, ektope 401
- Extrasystole, supraventrikuläre 401–402
- - ventrikuläre 401–402
- Herzerregung 400
- Herzinfarkt 401
- Herzmechanik 405–406
- Herzschall 406
- Indifferenztyp 404
- Kammerflattern/-flimmern 405
- Lagetypen 403–404
- - Vektorkonstruktion 404
- Linkstyp 404
- - überdrehter 404
- PQ-Strecke 399–400
- P-Welle/-Zacke 399–400
- QRS-Komplex 400–401
- Q-Zacke 401
- Rechtstyp 404
- Schrittmacher, künstlicher 402
- Sinusknoten, Erregung 399
- Sinusrhythmus, normaler 400
- Steiltyp 404
- ST-Strecke 401
- Summationsvektor 397, 400
- Vorhoferregung 399
- Vorhofflattern 404–405
- Vorhofflimmern 404–405

EKG-Ableitung(en) 397–398
- Ableitungsformen 398
- bipolare 398
- - nach Einthoven 398–402
- Feldstärke 397
- Grundlagen 397
- Interpretation 397
- nach Nehb 403–404
- Potenzialdifferenz, extrazelluläre 397
- unipolare nach Goldberger 398, **402**, 403
- nach Wilson 403

ekkrine Schweißdrüsen 648
Ektoderm 664, 666
- Derivate 666
- Embryoblast 664

ektope Erregung, EKG 401
Ektothermie 616
Ekzem, atopisches 643
Elastance, Gefäße 416
Elastase
- Granulozyten, neutrophile 320
- Pankreassekret 555

Elastinfasern/Elastizität, Lunge 455
elektrische Defibrillation 405
elektrische Herzachse 401
elektrische Reaktionsaudiometrie (ERA) 137–138
elektrische Synapse 28–29
elektrischer Impuls, Geruchszellen 160
elektrisches Feld
- Ableitung, bipolare *798*
- - extrazelluläre *798–799*
- Entstehung 10
- Ruhepotenzial, Nervenzelle 10

Elektroden
- differente 26
- indifferente 26, *798*
- Registrier- und Reizanordnungen *797*

Elektrodenplatzierung, EEG 257
Elektrodenpotenziale *799*
Elektrodiagnostik, Muskel 187–188
Elektroenzephalogramm s. EEG
Elektrogenität, Natrium-Kalium-Pumpe 7
Elektrokardiogramm s. EKG
Elektrolyte
- Blutplasma 310
- Dickdarm-/Dünndarmdrüsen 551
- Extrazellulärraum 6
- Gehalt/Konzentration 540
- Intrazellulärraum 6
- Nervenzellmembran 6, 13
- Schweiß(abgabe) 630, 633
- Sekretion, Duodenum 559
- - Magen-Darm-Trakt 550
- - Pankreas 555

Elektrolythaushalt
- Aldosteron 746
- Nieren 480
- Regulation 535–542, 5371

Elektrolytstörungen, Diabetes mellitus 754
elektromechanische Kopplung 182, 391–392
- Calcium-Clearance 393
- Calciumeinstrom, transmembranärer 392
- Calciumfreisetzung 181
- Calciumwirkungen 392
- Dihydropyridin-(DHP-)Rezeptoren 181
- Muskulatur, glatte 199
- Ryanodinrezeptoren 181
- Skelettmuskulatur 181–182

Elektromotilität, Haarzellen 131
Elektromyogramm s. EMG
elektroneutral, Natrium-Kalium-Pumpe 7
Elektrookulogramm s. EOG
Elektrophorese, Plasmaproteine 312
elektrophysiologische Registrier- und Reizanordnungen *797–801*
- Elektroden *797*
- Gleichstromreizung *801*
- Stromimpulse *801*

Elektroretinogramm s. ERG
Elektrosmog 21
- magnetische Felder 21

elektrotonische Ausbreitung, Endplattenpotenzial 185
elektrotonische Potenzialänderungen, Längskonstante λ 20
Elektrounfall, Kammerflimmern 405
Embryo 665
- Ektoderm 665
- Entoderm 665
- Entwicklung 664–669
- Gestaltänderung 665–668
- Organanlagen 665
- Organsysteme, Differenzierung 665
- Skelett 667

Embryoblast 664–665
- Differenzierung 664
- Ektoderm 664
- Entoderm 664

Embryonalperiode, Differenzierung 668
Embryonalzeit 664–672
Embryopathien 668–669
EMG (Elektromyogramm) 186–187, *798*
- Gelenkbewegung 187
- Interferenzmuster 187
- Muskelaktionspotenziale 185
- Muskelkontraktion/-tonus 187
- Nadel-/Oberflächenelektroden 186
- Nystagmus 149
- REM-Schlaf 265
- Summenaktionspotenziale 187

Emissionen **662**
- otoakustische 137
- - spontane 131

Emmetropie 85, 87
emotionale Verarbeitung, Musik 295
Emotionen 295–303
- Abwehrkaskade 302
- Amygdala 298–299
- Begleitphänomene 296
- Begleitreaktionen 297
- Charakteristika 296
- Dimensionen 297
- Erleben 296
- Erregung 296
- Gefühlsdimensionen 296

- Gesichtsmimik 297
- Handlungsdisposition 296
- Hautleitwert 297, 299
- Hemisphärenunterschiede 294
- Herzfrequenz 297, 299
- Höhlengrau, zentrales 302
- Hypothalamus 302
- James-Lange-Theorie 297
- Kortex, orbitofrontaler 301
- kortikale Kontrollmechanismen 296
- Menschen 295
- mesolimbisches System 300–301
- Motivation 296
- primäre 296
- Reaktionen 297
- - neurohumorale 297–298
- - peripher-physiologische 297, 299
- - physiologische 297
- Tiere 295
- Valenz 296
- Verarbeitung 296
- - Hirnstrukturen 301
- Wahrnehmung 296
- ZNS 298–299

Empfängnisverhütung, hormonelle 658
- für Männer 661

Empfindungen
- Hautrezeptoren 59
- subjektive 66–67
- viszerale, Lokalisation 62

Empfindungsstärke, Quantifizierung 67
Empfindungsstörung, dissoziierte 76
Emphysem, Atemarbeit 461
empty skull, Hirntod 791
ENaC (epitheliale Natrium-Kanäle/Channels) 461
- Superfamilie 55

Enalapril 746
endogene Rhythmen
- Nervensystem, vegetatives 696
- Umwelt 267

endogenes GH-Sekretagog (GHS) 710, 712
Endokarditis, bakterielle 385
endokochleäres Potenzial 129, 143
endokrine Achse 724–725
- hormoneller Regelkreis 715–716

endokrine Funktionen, Nieren 480, **510–512**
endokrine Regulation, Prinzipien 709–722
endokrine Zellen, Dünndarmkrypten 568
Endolymphe 126, **142**
- Kalium-Einwärtsstrom 129–130
- Kalium-Pump-Funktion 142
- Trägheit 143

Endolymphgang 142
Endolymphsack 142
Endometriumhistologie, Menstruationszyklus 656
Endopeptidase
- Typ 1 749
- Typ 2 749

Endopeptidase PC2 749
Endorphin(e) 712
- β-Endorphin 713, 740
- - Aldosteronsynthese 744
- - GH-Sekretion 726
- - Juckreiz 61
- Nozizeptoren, Hemmung 74
- Prolactinspiegel 728

endothelial surface layer 309
endotheliale Faktoren, Durchblutungsregulation 429–430
Endothelin(e) 430
- Isoformen 430
- NO-Freisetzung 429
- Prolactinspiegel 728
- Spermatogenese 660

endothelium derived relaxing factor s. EDRF
Endothel(zellen)
- Dysfunktion 430
- fenestriertes 421
- Hemmwirkung, fehlende, Thrombozytenadhäsion 331
- Hirnkapillaren, Blut-Hirn-Schranke 43
- kontinuierliches 421
- Tight Junctions 43
- Wundheilung 341

Endothermie 616
Endotoxine, B-Zell-Aktivierung, T-Zell-unabhängige 379
Endplatten, neuromuskuläre 2
Endplattenpotenzial, Skelettmuskulatur 183, 185
Energie, notwendige, Ionenpumpe 8
Energieaufnahme/-bilanz
- Regulation 593–596
- Steuermechanismen, zentrale 593
- Stickstoffbedarf 608

Energiebereitstellung, Natrium-Kalium-Pumpe 6
energiedefinierte Diäten 612
Energiedefizit, tägliches, Reduktionsdiät 613
Energiegehalt, Nahrung 600
Energiegewinnung
- Hungerzustand 597–598
- Leistung 772
- postprandiale 598

Energiehaushalt
- Muskulatur 193–194
- Temperaturregulation 633

Energieproduktion, Skelettmuskelfasern 189
Energiequelle, (an)aerobe, Leistung 771–772
Energiespeicher, Körper 598, 600
Energiestoffwechsel, Muskelarbeit 193
Energieumsatz
- Bestimmung *815*
- Herz 413–414
- Kältezittern 621
- MET 618
- Wärmebildung 618

Energieverbrauch 587–592
- aktivitätsabhängiger 589
- Altersabhängigkeit 589
- Bestimmung 589–592
- fettfreie Masse (FFM) 592
- geistige Tätigkeit 777
- Isotopendilution 591
- Kalorimetrie 590–591
- körperliche Aktivität 591
- Körperzusammensetzung 592
- Komponenten und Determinanten 588
- Messung 590–591
- Nahrungskarenz 598
- Regulation 595–597
- Sauerstoffaufnahme 587
- Schätzung 589–590
- täglicher 590

Energiezufuhr, Richtwert 610
englische Krankheit 762
Enkephaline 711–712
- Basalganglien 236
- Nozizeptoren, Hemmung 74

Enkephalininterneuron 78
Entbahnung (Disfazilitation), Erregungsausbreitung, Neuronenverbände 38–39
Entdeckungsschwelle, Geschmacksqualitäten 151
enterisches Nervensystem (ENS) 546, 560, 684, **701–703**
- Interaktion/Organisation 702
- Reize, chemische 702

enterogastrischer Hemmreflex 564
Enterogastron 564
Enteroglucagon 712
enterohepatischer Kreislauf 558
Enterozeption 50
Enterozyten 568
Entgiftung
- Galle 558
- Sauerstoffradikale 790

Enthemmung (Disinhibition), Erregungsausbreitung, Neuronenverbände 39
Entkopplerprotein-3 735
Entleerungsreflexe 703–706
- Querschnittslähmung 706–707

Entoderm 664, 666
- Derivate 667
- Embryoblast 664

Entschluss, Zielmotorik 203
Entspannung(sphase)
- Herzzyklus 408
- isovolumetrische, Herzzyklus 408

Entwässerung, zelluläre 543
Entwicklung, embryonal-fetale 664–674
Entzündung 354–358
- Akute-Phase-Proteine 356
- Blutmonozyten 357
- Diapedese 357
- Entzündungsmediatoren, Produktion 356
- Extravasation 356
- Gewebemakrophagen 357
- Granulozyten, neutrophile, Rekrutierung 357
- Granulozyten, neutrophile 357
- - Rekrutierung 356
- ICAM-1/2 357
- Integrine 357
- intercellular adhesion molecule 357
- Leukozyten-Endothel-Interaktion 356
- lymphozytäre Phase 358
- Makrophagen 357
- Migration 357
- monozytäre Phase 357
- Nekrose 794
- neurogene 71
- neutrophile Phase 357
- Ödeme 423
- Phagozytose 357
- Restitutio ad integrum 358
- Selektine 357
- VCAM-1 357
- Verlauf 357–358
- Zeichen, klassische 354

Entzündungshemmung, Cortisol 741
Entzündungsmediatoren 354–356
- Arachidonsäure 356
- Bradykinin 354–355
- C3a, C4a bzw. C5a 354
- C3a 352
- Histamin 354–355
- IL-1, IL-6, IL-8 bzw. IL-12 355
- Leukotriene 354
- Leukozytose 354
- LTB_4 354, 356
- LTC_4, LTD_4 bzw. LTE_4 354
- Mastzellen 355
- Myelopoese im Knochenmark 354
- Nozizeptoren, Membranpotenzialänderung 72
- PGE_2 354, **356**
- $PGF_2\alpha$ 354
- plättchenaktivierender Faktor (PAF) 354, **356**
- Prostaglandine 354
- Sauerstoffradikale 354
- Serotonin 354
- TNFα 355
- Wirkungen 354

Entzündungsschmerz 70–71
Enzephalopathie, hepatische 600
Enzyme
- Blut-Hirn-Schranke 43
- Duftstoffrezeptoren 159
- Follikelflüssigkeit 655
- Geruchszellen 159
- hydrolytische, Proteine, Verdauung 565
- lysosomale, Knochenabbau 171–172
- Magen-Darm-Trakt 550
- Pankreassaft 555
- Steroidbiosynthesedefekte 743

EOG (Elektrookulogramm) *798*
- REM-Schlaf 265

eosinotaktische Substanzen 320

Eotaxin (CCL11) 361
Ephedrin, Doping 779
epidermal growth faktor s. EGF
Epidermis 644–646
– dendritische Zellen (DZ) 648
– Langerhans-Zellen 648
Epiglottis 138
Epilepsie **39**, 257
– Anfallstypen 39
– EEG-Veränderungen 257
– Exzitotoxizität 33
episodisches Gedächtnis 305
epitheliale Natrium-Kanäle (Channels) s. ENaC
Epitope
– Antigene 364
– B-Zell-Rezeptor (BCR) 377
– Kopplung, Antigene 364
– – T-Helferzellen 377
– T-Zell-Rezeptor (BCR) 377
Epoxyeicosatriensäure 719
Epoxygenase 719
EPSC (exzitatorischer postsynaptischer Strom) 31
EPSP (exzitatorisch-erregende postsynaptische Potenziale) 31, 79, 132, 219, 688
– Abhängigkeit vom Membranpotenzial 32
– – vom Transmitter 32–33
– Amplitude 32
– EEG 254–255
– Interaktionen 35
– Motoneurone 219
– Summation 35
– – räumliche/zeitliche (räumliche/zeitliche Bahnung) 35
Erbrechen 550, 703–704
– Ablauf 703
– ADH-Sekretion 730
– Alkalose, metabolische 556
– Alkoholintoxikation 703
– Area postrema 703
– Auslöser 703
– Innervation, afferente 704, 7034
– neuronale Mechanismen 703–704
– Toxine 704
Erektion(en) 662
– Detumeszenz 662
– nächtliche, Testosteron 653
– Testosteron 653
ERG (Elektroretinogramm) 97
– Rezeptorpotenziale 97
– Stäbchenantwort 97
– Zapfenantwort 97
Erhaltungs-/Erholungswärme, Muskelarbeit 194
Erholungspulssumme 773
Erinnerungstest, EEG-Analysen 278
Erkennungsmechanismen, primäre, Abwehrsystem 383
Erkennungsschwelle
– Duftstoffe 158
– Geschmacksqualitäten 151
Erlanger-Gasser-Klassifikation, Nervenfasern 27
Ermüdung 189, 770–771
– physische/psychische 774
Ernährung 608–613
– Empfehlungen 608, 610–611
– gesunde 611
– hochkalorische, Insulin 595
– – Leptin 595
– – Trijodthyronin (T_3) 595
– mediterrane 611–612
– proteinreiche, Harnstoffproduktion 606
– – parenterale 606
– – Proteinsynthese 606
– übermäßige 600
Ernährungshaushalt, Temperaturregulation 633
Ernährungstherapie, Über-/Untergewicht 597
Eröffnungsphase, Geburt 673
erregende bzw. exzitatorische postsynaptische Potenziale, exzitatorische s. EPSC
Erregung
– ektope, Nerven 72
– Emotionen 296
– kreisende 40, 276–277, **405**
– – QT-Intervall, langes 391
– lokale, Nervenzelle 21–22
– neuronale, Gliazellmembranpotenzial 41
– Nozizeptoren 74
Erregungsausbreitung
– Herz 394–395
– Nervenzelle, Potenzialverlauf 19
– Neuronenverbände 36–40
– – Bahnung (Fazilitation) 39
– – Disfazilitation (Entbahnung) 38–39
– – Disinhibition (Enthemmung) 38, **39**
– – Divergenz 37
– – Kontrastbildung durch laterale Hemmung 37–38
– – Konvergenz 37
– – Rückwärtshemmung 37
– – Vorwärtshemmung 37–38
Erregungsauslösung
– Frequenzoptimum 21
– Nervenzelle 19
– neuronale Elemente, langgestreckte 19–21
– Stromeinleitung, extrazelluläre 20
– – intrazelluläre 19
Erregungsbildung, ektope, EKG 401
Erregungsbildungs- und -leitungssystem 392
– Herzaktion 405
Erregungsbildungszentrum, primäres 393–394
Erregungsfrequenz
– Kontraktionskraft 191–192
– Muskulatur, glatte 197
– Skelettmuskelfasern 191
Erregungsleitung
– Altersveränderungen 784
– kontinuierliche 23–24
– Nervenzelle 23–28
– – Potenzialentstehung, extrazelluläre 25
– saltatorische 23–24
Erregungsrückbildung, Herzmuskelzelle 395
Erregungsspeicherung
– dynamische 276
– Neuronenverband 39–40
Erregungsübertragung
– Formen 28
– Nervenzelle 28–36
– neuromuskuläre, Blockade 183
– Synapsen 28
Erschöpfung 771
– chronische 774
ERV (exspiratorisches Reservevolumen) 457
Erwartungspotenzial, EEG 260
Erythroblasten 323
– orthochromatische 323
Erythromycinwirkung, myoelektrischer Motorkomplex 549
Erythropoese 322–323
– Differenzierung 322
– Erythropoietin (EPO) 323
– extramedulläre 322
– Hemmung, TNFα 355
– HIF-1α 323
– Hypoxie 323
– Regulation 323
– Testosteron 653
– Thrombopoietin 323
erythropoetische Reihe 323
Erythropoietin (EPO) 323, **511**, 711
– Anämie, renale 511
– Blutdoping 779
– Erythropoese 323
– hypoxieinduzierte Expression 323
– Nieren 480
– Schilddrüsenhormone 736
Erythrozyten 306–307, **314–317**
– Abbau 316
– Aggregation 308
– Axialmigration 309
– Besonderheiten 326
– bikonkave Form 315
– Blutbild, rotes 314
– Form 315
– Formveränderungen 316
– Geldrollenbildung 316
– Ghost 316
– Größe 315
– Hämatokrit 307
– Konzentration, veränderte, Hämatokrit 307
– Kugelform 316
– Lebensdauer 316
– Price-Jones-Kurve 315
– Pufferkonzentration 527
– reife 323
– Sauerstoffaufnahme 452
– Schatten 316
– Schrumpfung 316
– Sequestration 316
– Stechapfelform 316
– Verformbarkeit 309, 315
– Werte 314
– Zählung *810*
– Zytoskelett 315
Erythrozytenkonzentration, veränderte, Hämatokrit 307
Erythrozytenvolumen, Bestimmung 308, *811*
Escherichia-coli-Enterotoxin
– Becherzellen, Darm 559
– Kolon, Absorption 574
E-Selektin (CD62E) 319, 355
Eserin 184
Estradiol-17β 711
Estriol
– Plazenta 671
– Schwangerschaft 671
Ethyläther, Hyperthermie, maligne 639
Eukalyptus-Öl 162
Euler-Liljestrand-Mechanismus 464
– Hypoxie 439
eunuchoider Hochwuchs 653
Evans Blue 308
Evaporation 624
– Wasserdampfdruck 624
evozierte Potenziale 259
– akustische (AEP) 259
– Average-Verfahren 257
– EEG 257, 259
– Hirntod 791
– typische, EEG 259
– visuelle (VEP) 114, 259
explizite Gedächtnisformen 274
Explosivkraft 771
Expresssakkaden 115
Exspiration 453
exspiratorische Sekundenkapazität 459
exspiratorischer Stridor 460
exspiratorisches Reservevolumen (ERV) 457
extensorförderndes System, pontines/bulbäres, posturale Reaktionen 233
Extensorreaktion 230
Extrasystolen 404
– supraventrikuläre, EKG 401–402
– ventrikuläre, EKG 401–402
Extravasation, Entzündung 356
extrazelluläre Matrix, Knochen 166
extrazelluläre Registrierung *798–799*
Extrazellulärflüssigkeit (EZF)
– Osmolarität 534
– osmotische Konzentration 534
Extrazellulärmasse (ECM) 586
Extrazellulärraum (EZR) 532
– Elektrolyte 6
Extremitätenableitung
– bipolare nach Einthoven 398–402
– unipolare nach Goldberger **402**, 403

Extremitätenmuskulatur
–Cushing-Syndrom 743
–Nucleus interpositus 247
exzitatorische (erregende) postsynaptische Potenziale s. EPSP
exzitatorische Synapsen 31
exzitatorisches System, Golgi-Sehnenorgane 227
Exzitotoxizität 33
–Epilepsie 33

F
Fab-Teil, Antikörper 364–365
$FADH_2$ 587
Färbekoeffizient, Blutbild, rotes 314
Fåhraeus-Lindqvist-Effekt **309**, 418
Faktor-I-Mangel 353
Faktor VII, Autokatalyse 336
Faktor-VIII-Mangel 336
Faktor-IX-Mangel 336
Faktor X, Aktivierung 336
Faktor-X-Aktivatorkomplex, Thrombinbildung 335
Faktor-X-Mangel 334
Faktor-XI-Mangel 336
Faktor XII, Entzündung 356
Faktor-XII-Mangel 336
Faktor-XIII-Mangel 334
Faktor B 352
Faktor D 352
Faktor H 352, **353**
Faktor S, Schlaf 265
Fanconi-Syndrom, Glukosurie 508
Farbdreieck 100–101
Farben, Wahrnehmung 285
Farbenblindheit 102–103
Farbenschwäche 102–103
Farbensehen **100**, 283
Farbensinnstörungen 102–103
–pseudoisochromatische Tafeln 102–103
farbige Nachbilder 106
farbkodierende Neurone, Netzhaut 99–100
Farbkonstanz 103
Farbmischung 102
–additive, metamere bzw. subtraktive 102
Farbstoffverdünnungsmethode, Herzzeitvolumen (HZV), Bestimmung *807–808*
Farmerlunge 385
Fas (CD95) 374, 793
Fasciculus arcuatus 292
Fas-Ligand (CD178) 374, 793
Fas-Rezeptor (CD95) 377, 793
Fasten, Glucagonsekretion 755
Fast-Wave-Sleep 263
FB-Bipolarzellen, Netzhaut 98
Fc-Rezeptoren 350
–Antikörper 367
–Fcε-Rezeptoren 376
Fc-Teil, Antikörper 364–365
FDP (Fibrin Degradation Products), Fibrinolyse 340
Fechner, Gustav 67
Fehlererkennungssystem, Lernen, motorisches 248
Feldeffekttransistoren (FET) *799*
Feldpotenziale (EEG) 254, *798*
–Hirnrinde 256
–Registrierung *798–799*
Feldstärke, EKG-Ableitung(en) 397
Felig-Zyklus 606
Fernakkommodation 85
Fernpunkt, Lage, Bestimmung *802*
Fertilisation 663–664
Fertilisierungsfähigkeit, Spermien 661
fetale Entwicklung, Cortisol 743
Fetalperiode, Differenzierung 668
Fetopathien 668–669
fetoplazentare Einheit 671
α-Fetoprotein (AFP), Fruchtwasser 669
Fettaufnahme, Cholecystokinin (CCK) 593
Fette
–Absorption 575–576
–Emulgierung, Gallensäuren 566
–Richtwerte 608
–Stoffwechsel, postprandialer 604
–Verdauung 566
–Zufuhrempfehlungen 611
Fettemulgierung, Galle 558
fettfreie Masse s. FFM
Fettgewebe
–braunes, Temperaturregulation 627
– – Wärmebildung, zitterfreie 621
– – Wärmegewinnung 621
–Cortisol 741
–GH 727
–Glucagon 756
–Hormone 712, **762–763**
–Insulin 751
–Plasmaleptinspiegel 762
–RAAS 746
–subkutanes 585
–viszerales 585
Fettleber, Hyperinsulinämie 753
Fettoxidation, Ruheenergieverbrauch 598
Fettsäuren
–essenzielle 566
–freie (FFS) 566, 600
– – Glucagon 756
– – Hyperthyreose 737
– – Insulinsekretion 750, 752
– – Oxidation 752
–gesättigte 604
–kurzkettige, Absorption 577–578
– – Ballaststoffe, Fermentation 611
–Mizellen 558–559
–Oxidation 193
–Stoffwechsel, postprandialer 604
–Transport im Dünndarm 574
–Transportmechanismen, sekundär-aktive 570
–ungesättigte 604
– – Zufuhr 611
Fettstoffwechsel
–Brustwachstum 653
–Insulin 750–752
–Östrogene 652
–oxidativer 599
–Schilddrüsenhormone 736
–Störungen, Ernährung 611
Fettstuhl, Malassimilation 576
Fettsucht s. Adipositas
Fettverteilung 585
–Adipositas 585
–gesundheitliches Risiko 586
Fetus
–Entwicklung 672
–Hämatopoese 321
–Immuntoleranz 670
–Kreislauf 671
–Längenwachstum, Haas-Regel 672
–Wachstum 672
FFM (fettfreie Masse) 586
–Energieverbrauch 592
–Hunger 596
–Überernährung 595
Fibrin 336
–Blutstillung 336
Fibrinogen 334, 336
–Bindung, GP-IIb/IIIa 331
–Entzündung 356
–Thrombozytenaggregation 331
Fibrinolyse 340
–Fibrinspaltprodukte 340
–Hemmung 341
–Kontaktaktivierungssystem 336
–Thrombusauflösung 340
–tPA 340
Fibrinspaltprodukte 340
fibrinstabilisierender Faktor 334
Fibroblast-Growth-Faktor, Rezeptor-Tyrosin-Kinasen 720
fibromuskuläre Dysplasie, Nierenarterienstenose 428
Fibronectin, Thrombozytenaggregation 331
Fick-Diffusionsgesetz 451
Ficksches Prinzip
–Herzzeitvolumen (HZV), Messung/Bestimmung 441, *807*
–Hirndurchblutung, Messung 45
Fieber 639–640
–Abfall/Anstieg 640
–ADH-Sekretion 730
–Atemarbeit 461
–CRH-Freisetzung 740
–IL-1 355
fight and flight, Sympathikus 685
Figuren, zweideutige 119
Figur-Hintergrund-Diskrimination 285
Fila olfactoria, Abriss 163
Filaggrin
–Hydrolyse, Stratum corneum 646
–Keratinfilamente, Quervernetzung 645
–Stratum granulosum 645
Filament-Gleit-Theorie, Skelettmuskulatur 179
Filamin, glatte Muskulatur 196
Filter, Glomerulus 488
Filtration
–Nieren 483, 488
–Stoffaustausch 421–423
Filtrationsäquilibrium 489
Filtrationsdruck, effektiver 421–422
Filtrations-Reabsorptions-Bilanz 422
–Mikrozirkulation 422
–Störungen 422–423
Filtratvolumen, Nieren 480
Fischöl
–Docosahexaensäure 604
–Eicosapentaensäure 604
Flatus 550
Flaumhaare 672
Fleisch, Arachidonsäure 604
Flimmerepitheltransport, Abwehrmechanismen, äußere 346
Flimmerfusionsfrequenz, kritische 107
Flocculus 145
Fluchtreflex 76
Fluchtverhalten, Nozizeptoren 213
Flüssigkeit
–Bestand, veränderter, Hämatokrit 307
–Gase 451
–interstitielle 532
– – Druck, kolloidosmotischer 422
–Viskositätsmessung 417–418
Flüssigkeitsräume 532
–Körper 532
–Messung 532
Flüssigkeitsvolumen, extrazelluläres
–natriuretische Peptide 436
–Renin-Angiotensin-Aldosteron-System 436
–Sympathikus 436
–Vasopressin 436
Flüssigkeitszufuhr, Wärmeakklimatisation 631
Flüstern, phonationsloses 139
fluid membrane-Konzept 6
Fluoreszenzmikroskopie *818*
Fluorid
–Funktion 610
–Richt-/Referenzwerte 608, 610
Fluorophore *819*
Flusskopplungsmechanismus 570
Flussmessung, elektromagnetische, Herzzeitvolumen, Bestimmung *808*
Fluss-Volumen-Kurve, Tiffeneau-Test 460
fMLP (Formyl-Methionyl-Leucyl-Phenylalanin), Chemotaxis 348
fMRI (funktionelle Magnetresonanztomographie) 260–261
Folgebewegungen (Augen) 116
–Läsionen 118
Follikel

- antraler, Reifung 655
- dominanter 655–656
- FSH 656
- Östradiol 656
- reifer 657
- Testosteron 656

Follikelatresie 654
- Androgene 658
- Plasminogenaktivator 658
- Wachstumsfaktoren 658

Follikelepithelzellen 655
Follikelflüssigkeit 655
Follikelphase
- LH-Pulse, Hypophyse 656
- Menstruationszyklus 655

Follikelreifung 654
- Aktivin 658
- Inhibin B 658

Follikelrekrutierung, FSH 655
follikelstimulierendes Hormon s. FSH
Follistatin
- FSH-Sekretion 657
- Hodenfunktion 659

Follitropin 710
Folsäure 609
- Absorption 577
- Mangel 327
- Transport, Ausfall 577

Foramen ovale 671
Formanten, Artikulation 139
Formatio reticularis
- Atemzentrum 471
- parapontine (PPRF), Augenbewegungen, Koordination 118
- rostrale, Augenbewegungen 118

Formen, Sehen/Wahrnehmung 283, 285
Formuladiät 612
Fotophobie 102
Fotorezeptoren 92–96
- Aufbau 92
- Empfindlichkeit, spektrale 96
- Häufigkeit und Verteilung 92
- Netzhaut 92–93
- Retina 81
- Verteilung 96

Fototransduktion 96–97
- Guanylatcyclase, Aktivierung 97
- Kationenkanäle, Schließung 96–97
- Rezeptorpotenziale 97
- Rhodopsin, Aktivierung 96

Fourier-Analyse, Schall 123
Fovea centralis 110
- Sehschärfe *803*

Foveolae gastricae 552
Frakturen 170
- Blutungen 170
- Hyperparathyreoidismus, primärer 759

Frank-Starling-Mechanismus 409–410
- Blutdruckregulation 434
- Druckbelastung 409–410
- Herzinsuffizienz 444
- Volumenbelastung 409–410

Fratalkine (CX_3CL1) 362
freie Radikale, Alterungsprozess 790
Freiheitsgrade, Gelenke 226
Fremdreflex 220
Fremdstoffe, Galle 558
Frenzel-Brille, Nystagmus 149
Frequenz, Schallwelle 122
Frequenzbänder, EEG 257–258
Frequenzbereich, Hören 123
Frequenzdiskriminierung/-modulation, Schall 124
Frequenzdispersion
- Cochlea 128
- kochleäre Mechanik 126

Frequenzkodierung, Skelettmuskelfasern 192
Frequenzoptimum, Erregungsauslösung 21
Fressverhalten 695
Friedreich-Ataxie, Hinterstrangsystem, Schädigung 62
Fruchtwasser 669
- Schlucken, fetales 669

Fructose 566, 574
- Transport 574
- Zufuhrempfehlungen 611

Frühgeburt 674
FSH (follikelstimulierendes Hormon) 710, 723
- Follikel 656
- Follikelrekrutierung 655
- Hodenfunktion 659
- Menstruationszyklus 655, 658
- ovarielle Funktionen 657
- Sekretion, Aktivin 657
  - Follistatin 657
  - Inhibin 657
  - Östradiolkonzentration im Blut 656
- Spermatogenese, Regulation 661

fuel mix 598
Füllschlaf 264
Füllungsdruck, mittlerer, Niederdrucksystem 423
Füllungsphase, Herzzyklus 408–409
Füllungsvolumen, enddiastolisches 408
Functio laesa, Entzündung 354
funktioneller Totraum 460
Funktionspool, Stammzellen 322
Funktionstests, Hormonsekretion 724
Furchtaggression 302
Furchtkonditionierung
- Amygdala 299
- Experiment 301

Furchttachykardie
- Phobie vor Injektionen 298
- Tierphobie 298

Furosemid 499, **500**
Fusionsfrequenz
- Skelettmuskelfasern 191
- tetanische 189

G

GABA (γ-Aminobuttersäure) 237
- Basalganglien 236, **237**
- Energieaufnahme/-verbrauch 594
- Gliazellen, Transmitter 42
- Kortex 285
- periglomeruläre Zellen 161
- Wirkung, inhibitorische 32
- β-Zellen 748

GABA-Rezeptoren
- Agonisten 30
- Antagonisten 30

Gänsehaut, Temperaturregulation 627
Gain-of-Function-Mutation 719
- Hormonrezeptor 722
- Signaltransduktionsmoleküle, intrazelluläre 722
- TSH-Rezeptoren, Hyperthyreose 737

Galactose 566
- Transport im Dünndarm 574

Galaktorrhö 725
- GH-Überschuss 727
- Hyperprolaktinämie 728

Galanin 712
- GH-Sekretion 726
- Insulinsekretion 750
- Leptin 763

Galle 556
- Bildung 557
- Entgiftung 558
- Fettemulgierung 558
- Konzentrierung 558
- Primärsekret 558
- Produktion, tägliche 558
- Zusammensetzung 556

Gallenblasengang 557
Gallenfarbstoffe 556
Gallenfluss, gallensäure(un)abhängiger 557–558
Gallenkapillaren 556
Gallenkolik 70, 201
- Nozizeptoren, viszerale 70

gallensäureabhängige Sekretion 557–558
Gallensäuren 556
- Absorption 575
- enterohepatischer Kreislauf 558
- Fettemulgierung 566
- LDL 604
- Leber 551
- primäre 557
- Produktion, endogene 558
- Transport im Dünndarm 574
  - sekundär-aktiver 570

gallensäureunabhängige Sekretion 558
Gallensteine 559
gallertige Struktur, Haarzellen 142
Gametogenese 653–661
Gangataxie, Hinterstrangsystem, Schädigung 62
Ganglienblocker, Hexamethonium 688
Ganglien(zellen)
- intramurale 683
- retinale 93
  - Antwortverhalten/Verschaltung 98
  - farbantagonistische, Verschaltung 100
  - magno-/parvozelluläre 93
- vegetative 685
  - Neurone 684

Ganglion
- cervicale superius (Sympathikus) 89
- ciliare 89, 681
- coeliacum 681
- hypogastricum inferius/superius 705
- mesentericum inferius/superius 681
- oticum 681
- pterygopalatinum 681
- Scarpae (= vestibulare) 142
- spirale 127, 134
- submandibulare 681
- vestibulare 142, 146
  - inferius/superius 142

ganglionäre Organisation 685
ganglionäre Übertragung 688–689
- Acetylcholin 688
- Rezeptoren 688–689

Gangmotorik, vestibulospinale Reflexe 148
Gap Junctions
- Hirnkapillaren 43
- Knochen 170
- Synapse, elektrische 28

Gasanalyse *812–813*
- gravimetrische Methode *813*
- manometrische Methode *812*
- titrimetrische Methode *813*
- volumetrische Methode *813*

Gasaustausch, Gewebe 470
Gase
- Anteile, chemisch gebundene 451
- Diffusionskapazität 451
- Flüssigkeit 451
- Inspirationsluft 450
- Löslichkeitskoeffizient 451
- Luft 450
- Partialdruckausgleich 451
- physikalisch gelöste 451
- trockene 450

Gasgleichung, alveoläre 462
Gaskonstante 450
Gasping 474
gastrale Phase, Magensaftsekretion 563
Gastransfer, perfusionslimitierter 452
gastric slow wave, Magen 548
Gastrin 712, 750
- Calcitonin 762
- Glucagonsekretion 755
- Magen-Darm-Trakt 561
- Magensaftsekretion 563
- Wirkungsweise 562

gastrin releasing peptide (GRP) 712
–Magensaftsekretion 563
–Wirkungsweise 562
Gastritis, Blind-Loop-Syndrom 579
gastrointestinale Peptide 593
Gastrointestinaltrakt
–Altersveränderungen 786
–Calcitonin 762
–Hormone 712
–Mikroorganismen 579
gastrokolischer Reflex 550, **563**
Gauer-Henry-Reflex s. Henry-Gauer-Reflex
Gaußsche Näherung 82
GC-Membranrezeptoren, natriuretische Peptide 748
G-CSF (granulocyte colony stimulating factor) **360**
–Entzündung 357
–Granulopoese, Stimulation 362
GDP (Guanosindiphosphat) 689
Geburt 673–674
–Austreibungsphase 673
–Eröffnungsphase 673
–Lokalanästhesie 674
–Oxytocin 731–732
–Periduralanästhesie (PDA) 674
–Pudendusanästhesie 674
Gedächtnis 272–280
–episodisches 274
–explizites 274
–globale Bedeutung 272
–immunologisches 379–381
–implizites 274
–Informationsfluss und -speicherung 272
–Inhalte, Abruf 279–280
–Lernen 271
–Mustererkennung 272
–prozedurales 274
–semantisches 274
–sensorisches 272
–Speichern und Vergessen 272
–Speicherung, Hirnstrukturen 274–276
–Störungen 275
–tertiäres 274
Gedächtnisleistungen, zirkadiane Rhythmen 267
Gedächtniszellen 375–376
–immunologisches Gedächtnis 380
Gefäße
–Compliance 415–416
–Cortisol 742
–Dehnbarkeit 415
–Elastance 416
–isolierte, Durchflussmessungen *808–809*
–Perfusionsdruck 417
–Turbulenzen 417–418
–vegetative Innervation, Durchblutungsregulation 427–428
–Wachstum 342
–Wandspannung 414–415
Gefäßmechanik 414–416
Gefäßmuskulatur, β_2-Rezeptoren 428
Gefäßpermeabilität, Bradykinin 355
Gefäßpol, Glomerulus 488
Gefäßradius, Strömungswiderstand 417
Gefäßsystem
–Füllungszustand, Venendruck, zentraler 424
–Nieren 481–482
Gefäßwiderstand, Altersveränderungen 782
Gefühle
–Emotionen 296–297
–Entstehungstheorien 297
–Großhirnhemisphären 302
–Split-Brain-Patienten 302
Gefühlserlebnis 297
Gegenirritation, Schmerztherapie 79
Gegenstandsweite 82
Gegenstromdiffusion, Nieren 481
Gegenstromkonzentrierungsmechanismus, Nieren 498
Gegenstromprinzip, Wärmeaustausch 622
Gegenstromsystem
–Harnkonzentrierung 498–499
–Harnstoff 499
–Multiplikation 499
–Nierenrinde, Komponenten 499
–Tubulussystem 481
Geheimratsecken, Testosteron 653
Gehirn
–s. a. Hirn…
–Altersveränderungen 787
–Antithrombin III 745
–AT_1-Rezeptoren 745
–Durchblutungsstopp, zentralvenöse Veränderungen 47
–Gedächtnis, Speicherung 274–276
–Gewichtsabnahme 787
–Glucosebedarf, PET 261
–Ischämie 47
–Kerngebiete, autonome 692, 694–696
–Perfusionsdruck 46
–Sauerstoffverbrauch, Hirndurchblutung 45
–speicherrelevante Strukturen 274–275
Gehirnerschütterung, Amnesie, retrograde 276
Gehör, Altersveränderungen 789
Gehörgang, äußerer 125
Gehörknöchelchen 125
geistige Arbeit/Tätigkeit 777–778
–Energieverbrauch 777
–Wärmebildung 619
Gelatine 311
Gelbkörper s. Corpus luteum
Gelbkörperhormon s. Progesteron
Gelbsucht s. Ikterus
Gelbverfärbung, Hornhaut/Linse 789
Geldrollenbildung, Erythrozyten 316
Gelelektrophorese, zweidimensionale, Plasmaproteine 312
Gelenke
–Bewegung, EMG 187
–Freiheitsgrade 226
–Rezeptoren 58
Gelenkkapsel, Mechanorezeptoren 58
Gelenkschmerzen durch IL-1 355
generalisierte Reaktionen, Nervensystem, vegetatives 696
Generalisten, Geschmackszellen 155
genetisches Programm, Alterungsprozess 789
geometrische Optik 81–87
Geradsichtprisma *811*
Geräusche 122
–Sprache 123
Geraniol, Wahrnehmungsschwelle 158
Gerinnung 330–340
–Aktivierung in vivo 336–337
–Plasmaproteine 313
–plasmatische 334
–Thrombozyten 321
Gerinnungsfaktoren 334
–Mangel 336
–Thrombozyten 338
Gerinnungshemmung 338–339
–Antithrombin III 338
–Glykoproteine 338
–in vitro 339
–Protein C 338
–therapeutische 339
–Thrombomodulin 338
Gerinnungsstörungen 338
Gerinnungstests 339–340
Gerinnungszeit
–Bestimmung *810–811*
–pathologische Veränderungen *811*
German Disease 445
Geruch 158
–Altersveränderungen 789
–Empfindung, gesteigerte 163
Geruchsblindheit 163
Geruchsorgan
–Bahnenverlauf 160
–Bau 158–159
–chemoelektrische Transduktion 159
–chemotope Projektion 161
–Funktionsweise 159–160
–olfaktorische Signaltransduktion 160
–Rezeptoren 159
–Verschaltung, zentrale 160
Geruchssinn 158
–Störungen 163
Geruchszellen
–Adaptation 160
–elektrischer Impuls 160
–Enzymkaskade 159
–Riechschleimhaut 158–159
–Signaltransduktion 159
–Verstärkungsmechanismen 160
Gesamtkörpereiweiß 605
Gesamtkörperwasser 532
Gesamtkraft, Skelettmuskelfasern 191
Gesamtpufferbasen 527
Gesamtströme, Ionenkanäle, ligandengesteuerte 32–33
Gesamtwärmeabgabe 625
Geschlechtsdrüsen, akzessorische 661
Geschlechtsmerkmale, sekundäre, Östrogene 652
Geschlechtsorgane, Progesteron 652
geschlossenes System, Kalorimetrie, indirekte *816*
Geschmack 151–152
–Altersveränderungen 789
–Bahnen 156
–Empfindungen, physiologischer Zustand 155–156
–Regulation 155–156
–Verlust 163
–Verstärker 151
Geschmacksfelder, sekundäre, orbitofrontaler Kortex 155
Geschmacksknospen 152
–Bau 152–153
–Mikrovilli 152
Geschmacksnerven
–Bahnenverlauf 155
–Regulation 155–156
–Verschaltung, zentrale 155
Geschmacksorgane
–Bau 152–153
–Transduktion, chemoelektrische 153–155
Geschmackspapillen 152
Geschmackspore 152
Geschmacksqualität 151
–bitter 154
–Empfindlichkeit 151
–Entdeckungs-/Erkennungsschwelle 151
–salzig 153
–sauer 154
–Signaltransduktion 154–155
–süß 154
–umami 154
Geschmacksstörungen 156
–Zungenbereich, vorderer 156
Geschmacksstoffe, Entdeckungsschwelle, unspezifische 152
Geschmacksverteilung 152
Geschmackswahrnehmung
–Ncl. arcuatus 155
–Ncl. tractus solitarii 155
–Ncl. ventralis posterolateralis thalami 155
–Ncl. ventrobasalis 155
–verminderte 156
Geschmackszellen 152
–Adaptation 155
–Codierung 155
–Generalisten 155
–Geschmacksknospen 152
–Habituation 155
–Sinneszellen, sekundäre 153
–Spezialisten 155

Gesetz(e)
- Bernoulli-Gesetz 138
- Boyle-Gesetz 458
- Fick-Diffusionsgesetz 451
- Hagen-Poiseuille-Gesetz 417, 458, *812*
- Henry-Gesetz 520
- Laplace-Gesetz 456
- Massenwirkungsgesetz 520
- Ohm-Gesetz 484, 489
- Ohmsches Gesetz **416–417**, 484, 489
- der spezifischen Sinnesenergien 51

Gesicht, somatosensorische Afferenzen 64
gesichterspezifische inferotemporale Region (IT) 113
Gesichtsfeld 110
- Bestimmung, Perimetrie 110–111
- mono- und binokulares 110

Gesichtsfeldausfälle 110–111
- Sehbahnläsion 112

Gesichtsmimik, Emotionen 297
Gesichtsmuskulatur, Capsula-interna-Syndrom 208
Gestagene 652, 711
- Embryo-/Fetopathien 668

Gestalt, Differenzierung, Embryonalentwicklung 665
Gestaltänderung, Embryo 665–668
Gestationsdiabetes 753
Gewalt, impulsive/instrumentelle 302
Gewebe
- Gasaustausch 470
- Sauerstoffentkoppelung 466–468
- Sauerstoffsättigung 466
- Stoffaustausch 421

Gewebedurchblutung, Bestimmung
- Clearance-Methode *809*
- Indikatorauswaschmethode *809*
- Plethysmographie *809–810*
- thermoelektrische Methode *809*

Gewebemakrophagen, Entzündung 357
Gewebeosmolalität, Durchblutungsregulation 430
Gewebsthromboplastin 334
Gewichtsabnahme, Ruheenergieverbrauch 596
Gewichtsreduktion, Übergewicht 772
GFR (glomeruläre Filtrationsrate) 488–492
- Altersveränderungen 785
- Autoregulation 491
- Harnstoff-Clearance 509
- Hypothyreose 736
- Kochsalzmangel 536
- Messung 490
- Plasmacreatininkonzentration 491–492
- Reninausschüttung 744
- Schilddrüsenhormone 736

GH (Growth Hormone/Wachstumshormon) 710, **726–727**
- anabole Wirkungen 727
- Blutzuckerspiegel 602
- Doping 779
- Fettgewebe 727
- Glucagonsekretion 755
- Glucoseaufnahme 727
- Insulin 750
- Knochenbildung 169
- Mangel 727
- mitogene Wirkungen 727
- Proteinstoffwechsel 727
- Rezeptoren 726
- Schilddrüsenhormone 735
- Sekretionsbeeinflussung 726
- Stoffwechsel 727
- Stresshormon 727
- Überschuss 727
- Wirkungen 727
  - fehlende 727
- Zytokinrezeptoren 726

GHBP (Growth-Hormone-Bindungsprotein) 714, 726
GHIH (Growth-Hormone-Inhibiting-Hormone) 710
Ghost, Erythrozyten 316
Ghrelin 593, 710, 712, **726**
- Energieaufnahme/-verbrauch 594
- Nahrungsaufnahme 563
- Wirkungsweise 562

GHRH (Growth-Hormone-Releasing-Hormone) 710, **726**
- Energieaufnahme/-verbrauch 594
- Rezeptordefekt 727

GHS (endogenes GH-Sekretagog) 710, 712, **726**
Gicht, Ernährung 611
Gichtniere 509
Gifte, Hämolyse 316
GIP (gastric inhibitory peptide) 561, 750
- Glucagonsekretion 755
- Insulinsekretion 564
- Magen-Darm-Trakt 561–562
- Wirkungsweise 562

Glandula(-ae)
- intestinales 568
- parotis 551
- sublingualis 551
- submandibularis 551

Glanzmann-Thrombasthenie 332
Glanzschicht, Haut 645–646
Glaskörper 93
Glasmikroelektrode, Muskelaktionspotenziale, Ableitung 185
glatte Muskulatur s. unter Muskulatur
Glaukom 87, **92**
- Anfall, akuter *805*
- Cortisol 742
- Sehbahnläsion 110

Gleichgewicht, Vestibulozerebellum 245
Gleichstromreizung, elektrophysiologische Registrierungs-/Reizanordnungen *801*
Gliazellen 2–3
- Aufbau 3
- Funktion 3
- Glutamin 42
- Kaliumpufferung, räumliche 41–42
- Leckströme 41
- Membranpotenzial 41
- Mikromilieu, Beeinflussung 40–42
- Physiologie 40–43
- synaptische Übertragung 42
- Transmitter 42

Gliazellmembranen, Ionenkanäle 40–41
Gliazellmembranpotenzial
- Erregung, neuronale 41
- Ionenmilieu, extrazelluläres, Konstanthaltung 42

Globine 326
Globuline 314
- $\alpha_{1}/_{2}$-Globuline 313
- β-Globuline 312–313
- γ-Globuline 313

Globus pallidus 235
Glockenthorax, Rachitis 762
glomeruläre Filtrationsrate s. GFR
glomeruläre Schädigungen, Proteinurie 508
Glomerulonephritis 490
Glomerulosklerose, Diabetes mellitus 754
glomerulotubuläre Balance 495–496
Glomerulus
- Bulbus olfactorius 161
- Niere 481–482, 488
  - Filtereigenschaften 488, 490
  - Gefäßpol 488
  - Harnpol 488, 492
  - Hormonrezeptoren 491
  - Kapillarnetz 481, 489
  - Makromoleküle, Permeationsfähigkeit 488

Glomus caroticum, Chemorezeptoren 473
Glossitis, Vitamin-B_{2}-Mangel 609
Glottis 138
GLP-1 (Glucagon-Like-Peptid-1) 750, **755–756**
- Hyperglykämie, postprandiale 756
- Leptin 763
- α-Zellen 748

GLP (Glucagon-Like-Peptid) 712
- Energieaufnahme/-verbrauch 594

Glucagon 711, **755–756**
- Blutzuckerspiegel 602
- Calcitonin 762
- Energiebilanz, negative 596
- Fettgewebe 756
- Glucosestoffwechsel 602
- Insulin 750
- Leber 756
- Nierenfunktion 514
- Ösophagustonus 547
- α_{2}-/β_{2}-Rezeptoren 755
- Überschuss 756
- Wirkungen 755–756
- α-Zellen 748

glucagonähnliche Peptide s. GLP
Glucagon-Like-Peptid s. GLP
Glucagon-Like-Peptid-1 s. GLP-1
Glucagonom 756
Glucocorticoide/-corticosteroide 710, 713, 721, **739–744**
- Blutzucker 742
- Cortisol 741
- Diabetes mellitus 742
- Energieaufnahme/-verbrauch 594
- Hyperglykämie 742
- Knochenneubildung 168
- Medikamente 742–743
- Nierenfunktion 514
- Osteoporose 169
- Rezeptoren, Osteoblasten 168
- Schmerztherapie 79
- TRH-Freisetzung, TRH-induzierte 743
- Wirkung, fehlende, NNR-Insuffizienz 744
- Zona fasciculata 737

Gluconeogenese
- Aminosäuren 606
- Blutzuckerspiegel 601
- Cortisol 741
- Glucagon 756
- Insulin 750–751
- Leistung, maximale 771
- Schilddrüsenhormone 736

Glucorezeptoren, Darm 561
Glucosaminoglykane, Schilddrüsenhormone 735
Glucose 566
- Aufnahme, Cortisol 741
  - GH 727
- Ausscheidung, Plasmakonzentration 507
- Bedarf, Gehirn, PET 261
- Blutplasma 44
- Cholecystokinin (CCK), Sekretion 564
- Diabetes mellitus 601
- Insulin(sekretion) 751
- Leistung, maximale 771
- Liquor cerebrospinalis 44
- Nierenschwelle 601
- Nüchternphase, nächtliche 601
- parenterale Gabe 602
- Utilisation 601
- Zufuhrempfehlungen 611

Glucose-Alanin-Zyklus 606
Glucose-Dependent-Insulin-Releasing-Peptid 712
Glucose-Lactat-Zyklus 606
Glucoseoxidationsrate 602
- Insulin 602

Glucoseresorption 601
- Plasmakonzentration 507
- proximale, Tubulussystem 506

Glucosestoffwechsel
- Glucagon 602
- Insulin 602
- postprandialer 601–602
- Störungen 601

Glucosetoleranz, gestörte, Hyperthyreose 737
Glucosetransport
- Dünndarm 570

- Nieren 506–507
Glucosetransporter s. GLUT…
α-Glucosidase, Nebenhodenkopf 660
Glucoside, Gallentransport 558
Glucosurie 507
- Diabetes mellitus 507
- Fanconi-Syndrom 508
glukoregulatorische Hormone, Blutzuckerspiegel 602
GLUT2 **751**
- Insulinsekretion 749–750
GLUT4 602, 720, **751**
Glutamat 237
- AMPA-Rezeptoren 74
- Basalganglien 236–237
- Gliazellen, Transmitter 42
- Haarzellsynapse 132
- Kainat-Rezeptoren 74
- NMDA-Rezeptoren 74, 278
- nozizeptive Neurone 74
- Nozizeptoren 74
- synaptische Übertragung 278
- Wirkung, exzitatorische 33
Glutamat-Rezeptoren
- Agonisten 30
- Antagonisten 30
- metabotrope 30
- postsynaptische vom AMPA-Typ 132
- synaptische Übertragung 278
Glutamin 605–606
- Gliazellen 42
- Stoffwechsel, Alkalose 506
- Synthetase, Azidose 525
Glutaminaseaktivität, Alkalose 506
Glutaminsäure 151
- Wirkung, exzitatorische 32
GlyCam-1, hochendotheliale Venolen (HEV) 371
Glycerin, Blutzuckerspiegel 601
Glycerol-3-Phosphat 751
Glyceroltrinitrat 430
Glycerophosphocholin, Nebenhodenkopf 660
Glycin 605
- Konjugationsmechanismus 558
- Wirkung, inhibitorische 32
Glykogen
- Leistung, maximale 771
- Reserven, Muskelarbeit 193
- Skelettmuskulatur 176
- Speicherkapazität 613
- Zufuhrempfehlungen 611
Glykogenolyse
- Glucagon 756
- Insulin 750–752
- Schilddrüsenhormone 736
Glykogenose Typ V (McArdle) 186
Glykogensynthese
- Insulin 602, **750–751**
- respiratorischer Quotient 599
Glykokalix
- Becherzellen, Darm 559
- Magenschleimhaut 554
Glykolipide 566
- Verdauung 567
Glykolyse 587
- anaerobe, Kohlenhydratstoffwechsel 599
- - Muskulatur 193
- Cortisol 741
- Hyperthermie, maligne 639
- Leistung, maximale 771
Glykoproteine 359, 721
- Gerinnungshemmung 338
- GP Ia/IIa 331
- Hormone 723
1,6-glykosidische Bindungen in Stärkemolekülen, α-Amylase 565
Glykosyl-Phosphatidyl-Inositol-Anker (GP-I-Anker) 352
GM-CSF (Granulozyten-Monozyten-Colony-Stimulating-Faktor) 321, **359**
- Entzündung 357
- Langerhans-Zellen, Aktivierung 648
GMP (Guanosinmonophosphat) 151
GnRH (Gonadotropin-Releasing-Hormon) 710, 723
- Hyperprolaktinämie 728
- Hypogonadismus, sekundärer 725
- ovarielle Funktionen 657
- Prolactin 728
Goldberger-Ableitung (EKG), unipolare 402–403
Golgi-Rezeptoren, Atmungsbeeinflussung 471
Golgi-Sehnenorgane 58, **217**
- Afferenzen 227
- exzitatorisches/inhibitorisches System 227
- Muskellänge/-spannung 217
- neuronale Wege 227–228
- Reiz, adäquater 217
- Rückkopplungssystem 227
Golgi-Zellen
- Kleinhirn 243
- Körnerzellen, Hemmung 245
- Purkinje-Zellen, Hemmung 245
Gonadenfunktion
- männliche 786
- - Altersveränderungen 786
- weibliche, Altersveränderungen 786
Gonadoliberin 710
Gonadotropine 723
- ovarielle Funktionen 657
Gonadotropin-Releasing-Hormon s. GnRH
Goormaghtigh-Zellen 486
GP-Ib/IX-Rezeptoren, Thrombozyten 331
GP-IIb/IIIa-Rezeptoren
- Fibrinogen, Bindung 331
- Thrombozytenaggregation 331
G-Protein(e) 682, **718–719**
- β/γ-Untereinheit 689
- Aktivierung 719
- Duftstoffrezeptoren 159
- Jacobson-Organ 162
- Mutation 719
- Rezeptoren, muskarinempfindliche 688
- Second-Messenger-Prozesse 689
- Wirkung 719
G-Protein-gekoppelte Rezeptoren 154, 717–719
- Aktivierung, Bradykinin 71
- - Diacylglycerol 71
- - Inositoltriphosphat 71
- Duftstoffrezeptoren 159
- metabotrope Wirkung 70
G-Protein-gekoppelter Calciumrezeptor 758
Graaf-Follikel 654
Gradientenindex, Linse 81
Graft-versus-Host-Disease, NK-Zellen 363
α-Granula, Thrombozyten 332, 338
Granulomatose, septische/chronische 350
Granulopoese, Stimulation, G-CSF 362
Granulosazellen
- Luteinisierung, Progesteron 658
- Ovarien 657
Granulozyten
- s. a. Leukozyten
- basophile 317, 320
- Entwicklungsphasen 348
- eosinophile 317, 320
- - Wurmerkrankungen 376
- neutrophile 317, 320
- - Abwehrmechanismen 347
- - Apoptose 357
- - Entzündung 357
- - IL-1 355
- - Rekrutierung, Entzündung 356–357
- segmentkernige 317
- stabkernige 317
Granulozyten-Monozyten-Colony-Stimulating-Faktor s. GM-CSF
Granulozytopoese 323
Graphästhesie, fehlende 50
grasping space 285
grauer Ramus 683
Gravidität s. Schwangerschaft
gravimetrische Methode, Gasanalyse *813*
Grb2 720
Greifreflex, visueller 118
Grenzdextrine 565
Grenzstrang, Sympathikus 681, 683, 685
Größenwahrnehmung 119
Großhirnhemisphären, Gefühle 302
Growth Hormon s. GH
Growth-Hormone-Bindungsprotein s. GHBP
Growth-Hormone-Inhibiting-Hormone s. GHIH
Growth-Hormone-Releasing-Hormone s. GHRH
GRP (gastrin releasing peptide) 712
- Magensaftsekretion 563
- Wirkungsweise 562
Grünblindheit 102
grüner Star 92, *805*
- Cortisol 742
- Sehbahnläsion 110
Grünrezeptoren
- Reizwert 106
- Verschaltung 99
Grünschwäche 102
Grün-Zapfen 93, 95–96
Grundumsatz
- Bestimmung *815*
- Hyperthyreose 737
- Perspiratio insensibilis 624
- Schilddrüsenhormone 735
- Schilddrüsenhormonmangel 736
- spezifischer 620
- Wärmebildung 619
G_s-Protein 689
GTP (Guanosintriphosphat) 689
Guanosindiphosphat (GDP) 689
Guanosinmonophosphat, cyclisches s. cGMP
Guanylatcyclase (GC) 720
- Aktivierung, Fototransduktion 97
Guanylatcyclase-Membranrezeptoren 717–718, 720
Guanylyl-Cyclase 200
Gürtelrose 73
gustatorische Signaltransduktion 155
gustatorisches System **151–157**, 162
gustofaziale Reflexe 151
Gynäkomastie, GH-Überschuss 727
Gyrus(-i) 281
- angularis 292
- - Läsionen 293
- cinguli 695
- postcentralis 65–66, 162
- supramarginalis, Läsionen 293
G-Zellen 553

H

Haarfollikelrezeptoren 53
- RA-Rezeptoren 54
Haarzellen **126**, 134
- äußere (Corti-Organ) 126–127
- - kochleärer Verstärker 132
- - Kontraktions-Elongations-Zyklen 131
- - Membranpotenzial 131–132
- - Reiz, adäquater 143–144
- - Rezeptorpotenzial 129
- - Stereozilien/Tip Links 129
- Elektromotilität 131
- gallertige Struktur 142
- innere (Corti-Organ) 126–127
- - Neurone, auditorische, primäre 132
- - Reiz, adäquater 143–144
- - Rezeptorpotenzial 129, 132
- - Stereozilien/Tip Links 129
- - Stimulusamplitude 132
- - synaptische Transmission 132
- - Verlust, Taubheit, völlige 132
- Kalium-Diffusionspotenzial 129–130

- Maculaorgane 142
- - Reiz, adäquater 143
- Membranpotenzial 129–130
- Regeneration 140
- Reizfolgepotenziale 133
- Sensorpotenzial 129
- Stereozilienbündel, Basilarmembran, Schwingung 129
- Transduktion, mechano-elektrische 129–130
- Transduktionsstrom 129
- Verlust 140
- vestibuläre 142

Haarzellsynapse, Glutamat 132
Haas-Regel, Fetus, Längenwachstum 672
Habituation
- Geschmackszellen 155
- Lernen 272

HAE (hereditäres Angioödem) 353
Häm 326
- chemische Struktur 465

Hämatokrit 307–308
- Altersabhängigkeit 307
- Anämie 307
- Atmung in großer Höhe 476
- Bestimmung 308
- Blutbild, rotes 314
- Blutviskosität 309
- Erythrozyten 307
- Erythrozytenkonzentration, veränderte 307
- Flüssigkeitsbestand, veränderter 307
- Geschlechtsunterschied 307
- Leukozyten 308
- Messungsfehler 308
- Polyglobulie 307
- Sauerstoffpartialdruck 307
- Senkung 307
- Thrombozyten 308
- Wärmeakklimatisation 630

Hämatopoese 321–325
- Apoptose 325
- Fetus 321
- Interleukine 321
- postnatale Phase 321
- Zellbildung 321

Hämatopoetine 358
Hämatopoetinrezeptoren mit gemeinsamer Beta-/Gamma-Kette (βc/γc) 359
Hämodialyse, Hypothermie 637
Hämodynamik 416–418
- Blutviskosität 417–418
- Druck-Stromstärke-Beziehungen 416–418
- Hochdrucksystem 418–420
- Hypertonie, arterielle 444
- Kontinuitätsprinzip 416
- Lungenkreislauf 439
- Niederdrucksystem 423

Hämoglobin 326–328
- Absorptionsspektren 468
- adultes (HbA) 327
- Aufbau 326
- Blutbild, rotes 314
- desoxygeniertes 464–465
- fetales (HbF) 327
- Formen 327
- Gesamtkörpereiweiß 605
- Konzentration im Blut 326
- Oxygenierung 465
- Pufferwirkung 470
- Sauerstoffbindung, maximale 465
- Sauerstoffbindungskurve 465–466
- Sauerstoffmaximalkapazitäten 466
- Sauerstoffsättigung 466
- Spektroskopie *811*
- Struktur 326

Hämoglobin A_{1c} (HbA_{1c}), Diabetes mellitus 754
Hämoglobinurie, paroxysmale, nächtliche (PNH) 352
Hämokonzentration, Hitzekollaps 638
Hämolyse 307, 316
- Transfusionszwischenfall 330

hämolytische Anämie 327
Hämophilie A/B **334–336**, 338
Hämostase 330–337
hämostatischer Pfropf, Blutstillung 332–333
Häm-Proteine, Abbauprodukte 558
häutiges Labyrinth 141
Hageman-Faktor 334
Hageman-Syndrom 334
Hagen-Poiseuille-Gesetz 417
- Strömung, laminare 458
- Viskositätsbestimmungen *812*

Halbleiter *799*
Haldane-Effekt 470
Halluzinationen, akustische, Schizophrenie 294
Halluzinogene (LSD), Synästhesien 52
Halothan, Hyperthermie, maligne 639
Haltereflexe, Subprogramme 231
Haltung 203, **230–234**
- Kontrolle 230–234
- posturale Reaktionen 231
- Subprogramme 231

Hamburger-Zyklus 469
Hammer 125
Handlungsdisposition, Emotionen 296
Handrepräsentation, Reorganisation, aktivitätsabhängige 289
Haptene, Antigene 364
Harn
- Alkalisierung 500
- titrierbare Säure 504

Harnblase
- Entleerung 706
- sympathische Beteiligung 705

Harnblasenkontinenz 705, **706**
Harnflussrate, Ermittlung 491
Harnkonzentrierung
- Folgen 499
- Gegenstromsystem 498, 537
- Harnstoff 498
- Henle-Schleife 498
- Natriumchlorid 498
- Nephron, proximales 498
- Papillennekrose 537
- Sammelrohr 498
- Störfaktoren 499

harnpflichtige Substanzen 532
Harnpol, Glomerulus 488, 492
Harnsäure 532
- Transport, Nieren 509

Harnsäureurolithiasis 509
Harnsteine 499
Harnstoff 532
- Aminosäurenabbau 606
- Ausscheidung 499
- Gegenstromsystem 499
- Harnkonzentrierung 498
- Leber-/Nierenfunktion, eingeschränkte 600
- Urämie 515

Harnstoff-Clearance 491
- GFR 509

Harnstofflösungen 311–312
Harnstoffproduktion
- Aminosäuren 606
- Ernährung, eiweißreiche 600, 606
- Nierenbelastung 606

Harnstoffrezirkulation, eiweißarme Ernährung 499
Harnstofftransport
- Nieren 508–509
- Tubulussystem 508

Harnstoff-Transporter 731
Harnwegsobstruktionen, Oligohydramnion 669
Hartnup-Erkrankung 575
Hauptebenen, optische Achse 82
Hauptsprachbereich 123
Hauptzellen
- Magen 552
- - Pepsinogensekretion 554

- Natrium-resorbierende, Sammelrohr 497

Haut 643–649
- Anatomie 643–646
- Aufbau 644
- Barrierefunktion 646–647
- Basalschicht 644
- behaarte, Mechanorezeptoren 53–54
- Bestandteile 644
- blasenbildende Erkrankungen 645
- Durchlässigkeit 646
- Funktionen 646–649
- Glanzschicht 645–646
- Hormone 712
- Hornschicht 646
- Immunsystem 648–649
- Körnerschicht 645
- Langerhans-Zellen 374
- Mechanorezeptoren 53–58
- Oberfläche 643
- Regeneration 649
- Säuremantel, Abwehrmechanismen, äußere 346
- Säureschutzmantel 648
- Schichten 644
- Schutz gegen Kälte und Hitze 647
- - gegen Mikroorganismen 648–649
- - vor UV-Licht 647
- Signale an die Umwelt 649
- Stachelzellschicht 645
- T-Helferzellen 648–649
- trockene, Vitamin-A-Mangel 609
- T-Zellen, zytotoxische 648–649
- unbehaarte, Mechanorezeptoren 53–54
- UV-Exposition 647

Hautalterung 787
- UV-Licht 647

Hautanhangsgebilde, Aufbau 644
Hautblutungen, Cushing-Syndrom 743
Hautdurchblutung 648
- körperliche Arbeit 437–438
- Piloarrektion 648
- vasoaktives intestinales Peptid (VIP) 648
- Vasodilatation 648
- Vasokonstriktion 648
- Wärmeabgabe 632
- Wärmebelastung 685

Hautfaltendicke 586
Hautflora
- Abwehrmechanismen, äußere 346
- symbiotische 648

Hautläsionen, Zinkmangel 610
Hautleitwert, Emotionen 297, 299
Hautreiz, schmerzhafter, Reflexreaktion, sympathische 697
Hautrezeptoren 59
- Afferenzen 59
- Empfindungen 59

Hauttemperatur, Wärmeabgabe 625
Havers-Kanäle 170
HbS, Sichelzellanämie 327
hCG (humanes Choriongonadotropin) 711, 723
- Plazenta 670
- Schwangerschaft 671

HCl, Magendrüsen 551
HCN-Kanal, Geschmackszellen 154
hCS (humanes Chorionsomatomammotropin) 711
HDL (High-Density-Lipoprotein) 312
- Atherogenese 313
- Chylomikronen 576
- Fettsäuren, gesättigte 604
- Lipidstoffwechsel, postprandialer 603
- Östrogene 652
- Progesteron 653
- Stoffwechsel 604

Head-Reflex 472
Head-Zonen 73, **684**
- Schmerzübertragung 684

heavy meromyosin (HMM) 177

Hebb-Synapse 277
Hefen, lipophile, Hautflora 648
heißer Knoten 734
Helferzellen 317
– nicht polarisierte (T_{H0}) 375
– polarisierte, Zytokinmuster 375
Helicotrema 128
Helladaptation **97**, 105
helligkeitskodierende Neurone, Netzhaut 100
Helligkeitsschwankungen, Schlaf 267
Helmholtzpendel *801*
Hemeralopie 105
Hemianopsie, bitemporale/homonyme 112
Hemiballismus, pathophysiologisches Modell 240
Hemidesmosomen 644
Hemineglect 287
Hemisphäre 291
Hemisphärendominanz
– Sprache 293
– Sprachleistungen 291
Hemisphärenunterschiede 294
– Aphasien/Autismus 294
– Dyslexie 294
– emotionale Reaktionen 294
– geschlechtsspezifische 294
– Schizophrenie 294
– Split-Brain-Patienten 293
Hemmreflex, enterogastrischer 564
Hemmung
– deszendierende, Nozizeption 77
– – Schmerzen 77
– kochleäre Verstärkung 131–132
– laterale, Kontrastbildung 37–38
– – Kontrastverschärfung, räumliche 56–57
– maximale/minimale, Reflexe, spinale 218
– postsynaptische 34
– präsynaptische 34, 218
– – Motoneurone 226
– proaktive, Langzeitgedächtnis 273
– rekurrente, Motoneurone 226
– reziproke, Längenrezeptoren 226
– – Muskeldehnungsreflex 221
Henderson-Hasselbalch-Gleichung 504, **520–521**
– Säure-Basen-Status 527
Henle-Schleife 482, 492–493
– dicke 496
– – Osmolarität 496
– – parazellulärer Weg 496
– – Stöchiometrie 496
– – transzellulärer Weg 496
– Harnkonzentrierung 498
Henry-Gauer-Reflex 513, **700**
– ADH 700
– Blutdruckregulation 433
– Diurese, vermehrte 433
Henry-Gesetz 520
Hensen-Zellen, Corti-Organ 127
hepatorenales Syndrom 506
Hepatozyten 556
– Gallenbildung 557
Hering-Breuer-Reflex 471
Herpes-simplex-Virus, Transport, intraaxonaler 27–28
Herz 389–414
– Auskultation 414
– Barosensoren 694
– Blutdruckregulation 434
– Cortisol 742
– Dehnungsrezeptoren 694
– Druck-Volumen-Arbeit 411–412
– Efferenzen, sympathische 694
– Energieumsatz 413–414
– Erregungsausbreitung 394–395
– Hormone 711
– Perkussion 414
– Pumpe 414
– RAAS 746
– Sauerstoffentkoppelung 467
– Untersuchungen *806–810*
Herzachse, elektrische 401
Herzaktion/-arbeit 411–412
– Beschleunigungsarbeit 412
– Druck-Volumen-Diagramm 409
– Ejektionsfraktion 414
– Mechanik 405–413
– Ruhedehnungskurve 409
– Unterstützungsmaxima 409
– Volumenänderung 411
Herzblock, partieller/totaler 400
Herzerkrankungen, Diagnostik, (nicht)invasive 414
Herzerregung 390–397
– EKG 400
Herzfrequenz
– Atropin 395
– Belastungen 773
– Emotionen 297, 299
– Hyperthyreose 737
– körperliche Arbeit 438
– Leistungsfähigkeit 778
– Neurotransmitter 393
– O_2-Verbrauch 438
– Phobien 298
– Schilddrüsenhormonmangel 736
– Valsalva-Manöver 698
Herzgeräusche 413
Herzgewicht, Altersveränderungen 783
Herzglykoside 392
Herzhypertrophie
– Ausdauertraining 776
– Druckbelastung 413
– Hypertonie, arterielle 783
– RAAS 746
Herzindex 441
Herzinfarkt 309, 783
– EKG 401
– Herzinsuffizienz 444
– Hypertonie, arterielle 444
– Kammerflimmern 405
– koronare Herzkrankheit 413
– Nekrose 794
– RAAS 746
Herzinsuffizienz 411, **443–444**
– Alter 783
– ANP/BNP 748
– chronische 701
– Cushing-Syndrom 743
– Dobutamin 396
– Druckbelastung 413
– Folgen 413
– Hitzschlag 638
– Hyperaldosteronismus 747
– Hyperhydratation, hypotone 543
– Hyperthyreose 737
– Kompensation 444
– negativ lusitroper Effekt 444
– RAAS 746
– Rückwärts-/Vorwärtsversagen 443
– Venendruck, zentraler 424
Herzklappen
– Herzaktion 405
– Ventilfunktion 405
Herzklappenschlusston 413
Herzklappenstenose 413
– Druckbelastung 413
Herzklopfen, Herzinsuffizienz 444
Herz-Kreislauf-Funktion 389–447
– Altersveränderungen 782
– Ausdauerleistung 773
– Catecholamine 629
– Cushing-Syndrom 743
– Schilddrüsenhormone 736
– Temperaturregulation 633
– Wärmebelastung 621
Herz-Kreislauf-System, Pathophysiologie 442–444
Herzlähmung s. Kardioplegie
Herzlungenpräparat nach Starling *806*
Herzmechanik, EKG 405–406
Herzminutenvolumen
– Ausdauertraining 776
– Muskelarbeit 700
– Schilddrüsenhormonmangel 736
Herzmuskelrelaxation, Sympathikus 411
Herzmuskelsympathikus 395
Herzmuskel(zelle)
– s. a. Arbeitsmyokard
– s. a. Kardiomyozyten
– Aktionspotenzial 390–392
– – Ablauf 390
– – Aufstrichphase 390
– – Auslösung 391
– – Formen 394
– – Overshoot 390
– – Plateauphase 390
– – Refraktärphasen 391
– – Regulation 391
– – Repolarisation 390
– – Wirkung 391–392
– Autorhythmie 393
– Calciumaustausch, pharmakologische Beeinflussung 392
– Calciumkanäle 390
– Charakteristika 175
– Dauer 390
– Depolarisation, diastolische 393
– elektromechanische Kopplung 391–392
– Erregungsrückbildung 395
– Ionenkanäle 390
– Ionenströme 390
– Kaliumkanäle 390
– Kanalveränderungen 390
– Kontraktion, iso(volu)metrische 406
– Kraftentwicklung 198, 392
– L-Tubuli 391
– Membranpotenzial 198
– Natrium-Kalium-ATPase 392
– Natriumkanäle 390
– Phospholamban 392
– Relaxationsdauer 397
– β-Rezeptoren 390
– Ruhemembranpotenzial 390
– Ryanodinrezeptor 391
– Sympathikusaktivierung 397
– vegetative Innervation 395
– Wirkungsgrad 412
Herzreflexe 697
Herzrhythmusstörungen
– Antiarrhythmika 390
– Hypothermie 635
Herzschall 412–413
– EKG 406
Herzstillstand, künstlicher 11
Herzstimulation, Beeinflussung, β-Rezeptorenblocker 395
Herzsympathikus
– Barosensoren 697
– Muskelarbeit 699
Herztätigkeit
– Acetylcholin 395
– Adrenalin 395
– Ionenkonzentrationen 391
– molekulare Mechanismen 410
– Noradrenalin 395
– Regulation 409–411
– Sympathikus 410–411
Herztöne 412
– Herzaktion 412
– zeitliche Beziehung, Venenpuls 425
Herzvagus 395
– Barosensoren 697
Herzvergrößerung, Herzinsuffizienz 444
Herzversagen s. Herzinsuffizienz
Herzzeitvolumen (HZV)
– Ausdauerleistung 773
– Bestimmung/Messung 440–441

– – Blutvolumen 441
– – elektromagnetische *808*
– – Farbstoffverdünnungsmethode *807–808*
– – Ficksches Prinzip 441, *807*
– – Indikatorverdünnungsmethode 441, *809*
– – kontinuierliche *808*
– – Ultraschall-Transit-Time-Methode *808*
– körperliche Arbeit/Leistung 437, 773
– O_2-Verbrauch 438
– Rückkopplung, negative 443
– – positive 443
– unter Ruhebedingungen 415
– Strömungswiderstand 417
Herzzyklus 406–409
– Anspannungsphase 406
– Austreibungsphase 407–408
– Druckverhältnisse 407
– Entspannungsphase 408
– Erschlaffungsphase 405–406
– Füllungsphase 408–409
– – Ventilebenenmechanismus 408
– Kontraktionsphase 405–406
– Phasen 405
– Unterstützungskontraktion 409
– Ventrikel, linker, Druckverlauf 407
Heschl-Querwindung 135
Hess-Viskosimeter *812*
HETE 719
Heteroantigene 364
Heterothermie, adaptive 632
Heuschnupfen
– IgE 366
– Überempfindlichkeitsreaktion, Typ 1 (Soforttyp) 384
HEV (hochendotheliale Venolen) 371
Hexamethonium
– Ganglienblocker 688
– synaptische Übertragung 688
Hexokinasen, Erythrozyten 316
Hexosen, Transport
– im Dünndarm 574
– sekundär-aktiver 570
HGH (Human-Growth-Hormone/Wachstumshormon) s. GH
Hibernation, Wärmeakklimatisation 632
Hibernatoren 621
HIF-1α, Erythropoese 323
high output failure, Hyperthyreose 737
High-Density-Lipoprotein s. HDL
Hinterdarm, Derivate 667
Hinterhorn (Rückenmark)
– Nozizeption 73
– Pyramidenbahn 208
Hinterseitenstrang
– Oberflächensensibilität 52
– Tiefensensibilität 52–53
Hinterstrangbahnen/-system 52
– Afferenzen, somatosensible 62
– Degeneration/Schädigung 62
– Oberflächensensibilität, Afferenzen 62
– somatotopische Organisation 62
– Tiefensensibilität 62
Hinterwurzel, somatosensible Afferenzen 62
Hippocampusformation 695
– Emotionen 300
Hippocampusläsionen, Amnesie, anterograde 275
Hirn… s. a. Gehirn
Hirnatrophie, Alter 787
Hirnblutungen, Glutamat, extrazelluläres 33
Hirndrucksteigerung/-symptome 47
– Erbrechen 704
– (Hyper-)Hydratation, hypotone 543
Hirndurchblutung 44–48
– Alter 787
– Arachidonsäure, Derivate 46
– Autoregulation 46–47
– Blutviskosität 46
– Durchblutungsstopp 47
– bei funktioneller Aktivierung 45
– Hirntod 791
– Messung 47
– – Fick-Prinzip 45
– – Magnetresonanztomographie, funktionelle (fMRT, fMRI) 45, *817*
– – Positronenemissionstomographie (PET) 45, *817*
– Normalwerte 45
– Perfusionsdruck 47
– Regulation 45–47
– Schlaf 264
– Stickstoffmonoxid (NO) 46
Hirnfunktionen, EEG 253–262
Hirngefäße
– Faktoren, allgemeine 46
– Innervation, sympathische 46
– Vasodilatation 46
Hirninfarkt 47
Hirnischämie, Glutamat, extrazelluläres 33
Hirnkapillaren
– Astrozyten, Fortsätze 43
– Gap Junctions 43
Hirnnerven 152
Hirnödem 47
– Hitzschlag 638
Hirnoperationen, Kortex, Plastizität 290
Hirnrinde
– Feldpotenziale, EEG 256
– Potenzialfolgen, wellenförmige 256
Hirnschädigung, Hirntod 791
Hirnstamm
– respiratorische Neurone 471
– Schluckzentrum 546
Hirnstammareflexie, Hirntod 791
Hirnstammaudiometrie 137
Hirnstammdurchblutungsstörung, Barosensoren 699
Hirnstammzentren, pontine, prämotorische, Augenbewegungen, Koordination 118
Hirnszintigraphie 791
Hirntod 47, 791
– Angiographie 791
– Apnoetest 791
– Atropin-Test 791
– Bulbovagalreflex 791
– Diagnostik 47
– dissoziierter 47
– Doppler-Sonographie 791
– EEG 791
– empty skull/hot nose 791
– evozierte Potenziale 791
– Feststellung 47, 791
– Hirndurchblutung 791
– Hirnschädigung, primäre 791
– Hirnstammareflexe 791
– Hirnszintigraphie 791
– Mindestbeobachtungszeit 792
– Null-Linien-EEG 791
– okulokardialer Reflex 791
– Organtransplantation 792
– Spontanatmung 791
– vestibulookulärer Reflex 791
Hirntumoren
– PET 261
– Schlaf 265
Hirschsprung-Krankheit 561, **703**
Hirsutismus, Cushing-Syndrom 743
Hirudin, Gerinnungshemmung 339
His-Bündel 392
– Depolarisation, diastolische 393
Histamin 712
– Anapyrexie 637
– ARAS 285
– Durchblutungsregulation 429
– Entzündungsmediatoren 354, **355**
– Gliazellen, Transmitter 42
– Juckreiz 61
– Koronardurchblutung 413
– Magen-Darm-Motorik 560
– Magensaftsekretion 563
– Prolactinspiegel 728
– Überempfindlichkeitsreaktion, Typ 1 (Soforttyp) 384
Histamin-H1-Rezeptor-Subtyp, Juckreiz 61
Histatine, Keratinozyten 648
Histidin 605
– Bedarf, altersabhängiger 607
Histiozyten 348
Histokompatibilitätsantigene 372
Hitze, Hautschutz 647
Hitzebelastung, -erschöpfung bzw. -schäden 620–621, 638
– arteriovenöse Anastomosen 622
– Hyperthermie 637
– Prophylaxe 638
– Regulation 620–621
Hitzekollaps 633, **638**
Hitzekrämpfe 638
Hitzereiz, zerebrale Aktivitätsmuster, funktionelle 53
Hitzerezeptoren 59
– Aktivierung 60
Hitzeschockprotein (HSP-90) 721
– Freisetzung 717
Hitzetoleranzadaptation 632
Hitzschlag 638–639
– Körperkerntemperatur 639
H-Ketten, Antikörper **364**, 367
HLA (Human Leukocyte Antigens) 372
HLA-A, Eigengeruch 163
HLA-B 372
HLA-C 372
HLA-DP 372
HLA-DQ 372
HLA-DR 372
HLA-Typisierung 372
– Transplantate 372
HMG-CoA-Reduktase, Aktivierung, Schilddrüsenhormone 736
HMG-CoA-Reduktasehemmer
– Cholesterinsynthese 604
– LDL-Aufnahme 604
HMM (heavy meromyosin) 178
HMWK (High Molecular Weight Kininogen), Thrombinbildung 335
Hochdrucksystem 414, **418–420**
– Barosensoren 535
– Bestandteile 418
– Hämodynamik 418–420
– Systole 415
– Windkesselfunktion 418–419
hochendotheliale Venolen (HEV) 371
– CD34 371
– GlyCam-1 371
– L-Selektin 371
Hochwuchs, eunuchoider 653
Hoden, Hormone 711
Hodenfunktion
– Aktivin 659
– Androgene 659
– Dihydrotestosteron 659
– Follistatin 659
– FSH 659
– Inhibin 659
– LH 659
– Östradiol 659
– Testosteron 659
Höhen, große, Atmung 476
Höhen-Lungenödem 464
Höhlengrau, zentrales 78
– Abwehrverhalten 695
– Emotionen 300, **302**
Hörbahn 134–135
Hörbereich 123
– Frequenzbereich 123
– Ohr, menschliches 123
– Säugetiere 123

Hörnerv(enfasern) 127
– Aktionspotenzial 133
– Reizfolgepotenziale 133
– Rezeptorpotenzial 133
– Schallcodierung 132–133
– Schallintensität, höhere 133
– Summenaktionspotenzial 133–134
Hörrinde, primäre 134
Hörschwelle 123
– absolute 123
– Bestimmung *805*
– Schalldruck 123
Hörverlust 135–136
– Dezibel *805*
Hoffmann-(H-)Reflex 186, **221–222**
Homing
– B-Lymphozyten, naive, reife 371
– T-Lymphozyten, reisende 371
Homöostase 307
Homunkulus 65, **207**
Horizontalzelle 93
Hormone 709–763
– Adenohypophyse 725, 727–729
– Agonisten 716
– Aminosäureabkömmlinge 713
– Antagonisten 716
– Atemantrieb 472
– Bildungsorte 710–712
– Calciumhaushalt 756–762
– chemische Natur 713
– Durchblutungsregulation 428–429
– Energieaufnahme 593–594
– Fettgewebe 712, **762–763**
– Funktionen, Altersveränderungen 785
– GI-Trakt 712
– glandotrope 710, 724
– Halbwertszeit 714
– Haut 712
– Herz 711
– Hoden 711
– hydrophile 713
– Hypophyse 710, 724
– Hypothalamus 710, 723
– Inaktivierung 714
– Istwert 715
– Leber 711
– Lipidabbauprodukte 719
– lipophile 713
– Lunge 712
– Mangel 722, 725
– Membranrezeptoren 717–718
– Nebenniere 710–711
– Nebennierenrinde 737–739
– Nebenschilddrüse 710
– Neurohypophyse 728–732
– nichtglandotrope 710, 724
– Nieren 711
– Nierenfunktion, Steuerung 512–514
– Ovar 711
– ovarielle, Ovarfunktion, Regulation 657
– Pankreas 711, **748–756**
– Phosphathaushalt 756–762
– Plasmaproteine 714
– Plazenta 670–671, 711
– Proteinbindung 714
– Regelkreisprinzip 715
– Rezeptorspezifität 717
– Rückkopplung, negative 715–716
– Schilddrüse 710, 732–737
– Schwangerschaft 671
– Sekretion, Funktionstests 724–725
– – rhythmische 714
– Sexualorgane 711
– Signalerweiterung/-transduktion, intrazelluläre 717
– Signalüberträger 709
– Sollwert 715
– somatomammotrope (laktogene) 723
– Steuerung 724
– Stoffwechsel 713
– Synthese 713
– systemisch zirkulierende, Nieren 511
– Transportproteine 714
– Überfunktion/Überproduktion 722, 725
– Wirkung, Desensitisierung 722
– – Rebound-Phänomen 722
– – Rezeptorinaktivierung 722
– Zellen 712
– Zielzellen 709
– Zirbeldrüse 710
hormonelle Störungen 722
hormoneller Regelkreis 715–716
– Adaptation 715–716
– endokrine Achse 715–716
– Interaktionen, neuroendokrine 716
– Rückkopplung, kurze/lange 716
hormonproduzierende Zellen 709–712
hormonresponsive Elemente (HRE) 721
Hormonrezeptoren 716–717
– Bindung, Autoantikörper 717
– – Pharmaka 717
– Gain-of-Function-Mutationen 722
– Glomerulus 491
– intrazelluläre 717
– Typen 717
Hormonsteuerung
– Rückkopplung, negative 724
– – positive 724
Horner-Syndrom 90
Hornhaut 81
– Gelbverfärbung 789
Hornschicht, Haut 646
Horopter(kreis) 109
– Mittelauge, fiktives 109
Host-versus-Graft-Reaktion, Transplantatabstoßung 379
hot nose, Hirntod 791
Howship-Lakunen 171
HPL (humanes Plazentalaktogen) 671, 711
– Schwangerschaft 671
H-Reflex s. Hoffmann-Reflex
H_1-Rezeptoren, Prolactinspiegel 728
5-HT_3-Rezeptor 70
huddling 622
Hüfner-Zahl 465
Human Leukocyte Antigens s. HLA
humanes Choriongonadotropin s. hCG
humanes Plazentalaktogen s. HPL
Human-Growth-Hormone/Wachstumshormon s. GH
humorale Rückmeldungen, Hypothalamus 725
Hunger 596
– Adaptation 598
– Energiegewinnung 597–598
– FFM 596
– Hypothalamus 561
– Magensekretion 563
– Pankreassekretion 563
Hustenreflex, Hirntod 47
Hutchinson-Gilford-Progerie-Syndrom 789
Hydramnion 669
Hydratationsstörungen
– hypertone/hypotone 543
– isotone 542–543
Hydrodensitometrie 586
Hydrolasen, Pankreassaft 555
Hydrolyse, Lipidverdauung 566
hydrostatische Indifferenzebene, Kreislaufsystem 425
β-Hydroxybutyrat, Hungerzustand 598
25-Hydroxycholecalciferol 760
Hydroxyeicosatetraen 719
Hydroxy-Fettsäuren, Transportmechanismen, sekundär-aktive 570
Hydroxylase(n)
– 1α-Hydroxylase 760
– – Defekt 761
– – Mangel 760
– 11β-Hydroxylase 738
– – Defekt 743
– – Mangel 744
– 17α-Hydroxylase 737–738
– 18-Hydroxylase 738
– 21β-Hydroxylase 738
– – Mangel 744
– Defekt 743
Hydroxylradikale 350
17α-Hydroxyprogesteron, Zona reticularis 738
Hydroxysäuren, Absorption 577–578
11β-Hydroxysteroiddehydrogenase 738, 742
– Defekt 747
Hypalgesie durch IL-1 355
Hyperämie, reaktive, Durchblutungsregulation 431
Hyperaldosteronismus 513, **747**
– Hyperhydratation, isotone 543
– Hypertonie, arterielle 445
– Hypovolämie 747
– primärer/sekundärer 747
– Reninaktivierung 747
Hyperalgesie 71
– sekundäre 75
Hyperammonämie 600
Hypercholesterinämie, Hypothyreose 736
Hyperglykämie 601
– Chrommangel 610
– Cortisol 741
– Cushing-Syndrom 743
– GH-Sekretion/-Überschuss 726–727
– Glucocorticosteroide 742
– Hyperthyreose 737
– Insulinresistenz 753
– Kohlenhydratzufuhr, hohe 600
– metabolisches Syndrom 585
– postprandiale, GLP-1-Sekretion 756
Hyperhydratation 542
– hypertone, hypotone bzw. isotone 542–543
Hyperinsulinämie 753–755
– Adipositas 753
– Fettleber 753
– Kohlenhydratzufuhr, hohe 600
– metabolisches Syndrom 585
– Typ-2-Diabetes 753
– VLDL 753
Hyperkaliämie 538
– Aldosteron 744
– Hyperthermie, maligne 639
– Hypoaldosteronismus 747
– Niereninsuffizienz 538
– NNR-Insuffizienz 744
Hyperkalzämie 540
– Hyperparathyreoidismus, primärer 759
– Hyperthyreose 737
– Parathyrin 758
Hyperkalzurie, Hyperthyreose 737
Hyperkapnie
– CRH-Freisetzung 740
– Schilddrüsenhormonmangel 736
hyperkinetische Störungen 239–240
Hyperkolumne, visueller Kortex 113
hyperkomplexe Zellen, visueller Kortex 112
Hyperkortisolismus 743
Hyperlipidämie
– Arteriosklerose 783
– Ernährung, fettreiche 600
Hypermetabolismus 590–591
Hypermutation, somatische 380
Hypernatriämie, Hitzekollaps 638
Hyperopie 85–87, *802–803*
Hyperosmie 163
Hyperosmolarität
– Diabetes mellitus 754
– Nierenmark 499
Hyperparathyreoidismus 168, **759**
– Formen 514
– primärer 759
– sekundärer 167, 514, **759**

– tertiärer 759
Hyperphagie 594
Hyperphysenvorderlappeninsuffizienz, Prolactinspiegel 728
Hyperpigmentierung, Schwangerschaft 647
Hyperplasie
– adrenale, kongenitale (CAH) 743
– Muskulatur 195
Hyperpnoe, Hitzschlag 639
Hyperpolarisation **11**, 12–13, 20
– Calciumkonzentration, intrazelluläre 170
– Nachpotenzial 16
– synaptische 32
– Vestibularsystem 142
hyperpolarization-activated and cyclic nucleotide-gated channel (HCN2,4) 393
Hyperprolaktinämie 725, 728
– Hypothyreose 737
Hyperreflexie, Hyperthyreose 737
Hypersomnie 266
– Orexinmangel 266
hypersympathikotone Regulationsstörung, Orthostasesyndrom 437
Hyperthermie 619
– ADH-Sekretion 730
– Embryo-/Fetopathien 668
– endogene 639
– Hitzeexposition 637
– maligne 184, **186**, 639
Hyperthyreose 610, 725, 737
– Hypermetabolismus 590
– Proteinsynthese 605
hyperton 542
Hypertonie
– Altersveränderungen 782
– arterielle 444–445
– – endotheliale Dysfunktion 430
– – genetische Prädisposition 445
– – Hämodynamik 444
– – Herzhypertrophie 783
– – Herzinsuffizienz 444
– – Nierenarterienstenose 445
– – Sympathikusaktivität 444–445
– Arteriosklerose 783
– Augenhintergrundveränderungen 87
– Behandlung 201
– Cortisol 742
– Cushing-Syndrom 743
– essenzielle 444
– – ANP 514
– Hyperaldosteronismus 513
– metabolisches Syndrom 585
– Muskulatur, glatte 174
– Phäochromozytom 428
– primäre 444
– pulmonale, Cor pulmonale 464
– renale 486
– renoparenchymatöse 445
– renovaskuläre 429, 445
– sekundäre 445
– systolische 419
Hypertriglyceridämie
– Kohlenhydratzufuhr, hohe 600
– metabolisches Syndrom 585
– postprandiale, Apolipoprotein-Phänotypen 602
Hypertrophie, Muskulatur 195
Hyperurikämie 509
Hyperventilation
– Atmung in großer Höhe 476
– – vor Tauchgang 475
– respiratorischer Quotient 597
Hyperventilationstetanie 477
Hypoaldosteronismus 536, **747**
Hypochloridanionen 350
Hypocholesterinämie, Hyperthyreose 737
Hypodermis 646
Hypogeusie 156, 789
Hypoglykämie 601
– CRH-Freisetzung 740
– GH-Sekretion 726
– Glucagonsekretion 755
– Hitzekollaps 638
– Hypothyreose 736
– Insulin 750
– Insulinüberschuss 755
– Nüchtern-Glucosewert 601
Hypogonadismus, sekundärer, GnRH 725
Hypokaliämie 539
– Cushing-Syndrom 743
– Diabetes mellitus 754
– 11β-Hydroxylase-Mangel 744
– Hyperaldosteronismus 513, 747
– Insulin 753
Hypokalzämie 540
– Hyperparathyreoidismus, sekundärer 759
– PTH-Mangel 540
– Schweißabgabe 633
– Tetanie 540
hypokinetische Bewegungsstörungen 240–242
Hypokortisolismus 743–744
Hypomagnesiämie 542
Hypometabolismus 590–591
Hypomimie, Parkinson-Syndrom 298
Hyponatriämie, Schweißabgabe 633
Hypoparathyreoidismus 759
Hypophosphatämie
– Hitzekollaps 638
– Hyperparathyreoidismus, primärer 759
– Phosphatmangel 610
Hypophyse
– Aufbau 722–723
– Funktion 722
– Hormone 724
– – Follikelflüssigkeit 655
– – glandotrope 710
– – Mangel/Überproduktion 725
– – nichtglandotrope 710
– Portalgefäßsystem 723
– Regelkreis 724
Hypophysenadenom, Proteinsynthese 605
Hypophysenerkrankung, NNR-Insuffizienz 743–744
Hypophysenhinterlappen
– s. Neurohypophyse
Hypophysenstiel 722
Hypophysenvorderlappen
s. Adenohypophyse
Hypophysenvorderlappeninsuffizienz 725
Hypoprokonvertinämie 334
Hypoprolaktinämie 725, 728
Hypoprothrombinämie 334
Hyporeflexie, Hypothyreose 737
Hyposmie 163, 789
hyposympathikotone Regulationsstörung, Orthostasesyndrom 437
hypothalamisch-hypophysäres System 722–725
Hypothalamus 695, 723
– Aggression 303
– Atmungsbeeinflussung 471
– Durstauslösung, ADH 731
– Durstgefühl 536
– Emotionen 302
– Funktion 722
– Geruchsbahnen 161
– Hormone 710, 723
– humorale Rückmeldungen 725
– Hunger 561
– lateraler, Emotionen 300
– Nervensystem, vegetatives 685
– Osmorezeptoren 534
– perifornikale Region, Abwehrverhalten 695
– Sättigung 561
– Sympathikus, supraspinale Kontrolle 693
– Temperaturregulation 626–627, 639
– Tumoren, Somnolenz 265
Hypothalamus-Hypophysen-Ovar-Regelkreis 652
Hypothermie 619, **635–636**
– Hämodialyse 637
– Kälteexposition 635
– Konvektion 623
– Krankheit 635
– Kreislaufstillstand 636
– Lähmungsstadium 636
– Medikamente 635
– Wiederbelebung 637
– Wiedererwärmung 636–637
Hypothese(n)
– der Abnutzung 789
– Alterungsprozess 789–790
– der Bakteriengifte 789
– der freien Radikale 790
– des genetischen Programms 789
– der kosmischen Strahlung 789
– der Lebenssubstanz 789
Hypothyreose 736–737
– Hypometabolismus 591
– Neugeborene 735
– sekundäre, TSH-Mangel 725
hypoton 542
Hypotonie 445
– ANP 748
– arterielle, septischer Schock 201
– CRH-Freisetzung 740
– Natriummangel 610
– Nierendurchblutung 485
– Schilddrüsenhormonmangel 736
– Synkope, neurovaskuläre 700
Hypovolämie 543
– Diabetes mellitus 754
– Hyperaldosteronismus 747
– Hypoaldosteronismus 747
– Natriummangel 610
– NNR-Insuffizienz 744
hypovolämischer Schock 442–443
Hypoxie **323**, 439
– Atemantrieb 473
– CRH-Freisetzung 740
– Erythropoese 323
– Erythropoietin 323
– Euler-Liljestrand-Effekt 439
– Körpertemperatur 637
– Schilddrüsenhormonmangel 736
– Schwelle, kritische 476
– Vasokonstriktion 439, 464
H-Zone, Skelettmuskulatur 175–176

I

IAP (inhibitor of apoptosis protein), Apoptose 793
I-Bande, Skelettmuskulatur 175–176
IB-Bipolarzellen, Netzhaut 98
ICAM-1 355
ICAM-2, Entzündung 357
ICSH (Interstitial-Cell-Stimulating Hormone) 710
IDDM (Insulin-dependent Diabetes mellitus) 753
ideomotorisches Training 778
Idiotie, Kretinismus 735
IFN… s. a. Interferone
IFNα 360, 363
IFNβ 360, 363
IFNγ 361
– antivirale Wirkung 363
– T_{H0}-Zellen 375
– T_{H1}-Zellen 375
Ig… s. a. Immunglobuline
IgA **347**, 366
– Abwehrmechanismen, äußere 346
– darmassoziiertes 580
– Immunisierung, passive 580
– sekretorisches 580
IgD 366
– B-Zell-Rezeptor (BCR) 366
IgE 366
– Überempfindlichkeitsreaktion, Typ 1 (Soforttyp) 384

IGF-1 (Insulin-like Growth Factor-1) 711, **726–727**
–anabole Wirkungen 727
–Bindegewebe 727
–Knochenbildung 168–169, 727
–mitogene Wirkungen 727
–Osteoblasten 168
–Proteinstoffwechsel 727
–Rezeptor-Tyrosin-Kinasen 720
–Schilddrüsenhormone 735
–Wirkungen 727
IGF-2 (Insulin-like Growth Factor-2) 721
–Osteoblasten 168
IGFBP (Insulin-like Growth Factor-bindendes Protein) 714
IgG 365–366
IgM 366
–Antikörperswitch 377
–B-Zell-Rezeptor (BCR) 366
Ikterus 558
–intrahepatischer 558
–posthepatischer 558
–prähepatischer 558
IL... s. a. Interleukine
IL-1 **360**, 362
–Entzündung **355**, 357
–Granulozyten, neutrophile 355
IL-1β
–Fieber 639
–Langerhans-Zellen, Aktivierung 648
IL-2 359
–T_{H0}-Zellen 375
–T_{H1}-Zellen 375
IL-3 359
IL-4 359
–T_{H0}-Zellen 375
–TH_2-Zellen 375
IL-5 359
–T_{H0}-Zellen 375
–T_{H2}-Zellen 375
IL-6 360
–B-Lymphozyten, Antikörperproduktion 355
–Entzündung **355**, 357
–Fieber 639
–Sepsis 362
–T_{H2}-Zellen 375
–Trauma 362
IL-7 359
IL-8 (CXCL8) 361
–Entzündung 355
IL-10 360
–T_{H0}-Zellen 375
–T_{H2}-Zellen 375
IL-12 360
–Entzündung **355**, 357
–T_{H1}-Zellen 375
IL-13 360
–T_{H2}-Zellen 375
IL-15 359
IL-16 362
IL-28 360
IL-29 360
Ileus, mechanischer/paralytischer 550
Illusionen 119
IMH (Isomerohydrolase) 95
Immobilisierung, Antikörper 378
Immunantwort
–Darmimmunsystem 580
–orale Toleranz 580
Immunelektrophorese, Plasmaproteine 312
Immunglobuline 721
–s. a. Ig...
–Speicheldrüsen 551
Immunisierung 375
–s. a. Impfungen
–aktive 385–386
–passive 386
– – IgA 580
– – IgG-Transport, transplazentärer 580
Immunität 345–387
Immunkomplexerkrankung 384
Immunoblot *820*
immunologische Synapse 374
immunologisches Gedächtnis 379–381
–Affinitätsreifung 380
–Antigene, Speicherung im Organismus 380
–Antikörperproduktion 379–380
–Gedächtniszellen 380
–Infektionsverlauf 380–381
–Primärantwort 379–380
– – verzögerte 379
–Sekundärantwort 380
–somatische Hypermutation 380
–T-Zell-B-Zell-Kooperation 381
Immunresistenz, Diabetes mellitus 755
Immunsuppression, Abwehrreaktionen, Abschwächung 385
Immunsystem
–Altersveränderungen 785
–Cortisol 742
–Darm 579–580
–Haut 648–649
–Komponenten 347
Immuntoleranz, Fetus 670
IMP (Inosinmonophosphat) 151
Impedanzanalyse, bioelektrische (BIA), Körperwasser 586
Impedanzanpassung, Mittelohr 125
Impfungen 385–386
–s. a. Immunisierung
Implantate, subkutane, Empfängnisverhütung 658
Implantation 664
–Blastozyste 664
implizite Gedächtnisformen 274
Impressionstonometrie *804*
Impulsfrequenz, Barosensoren, Vasokonstriktorneurone 698
Incus 125, 128
Indifferenzebene, hydrostatische 425
Indifferenztemperatur 616
–Kleidung 617
–körperliche Arbeit 617
–Wärmeabgabe 625
Indikatorverdünnungsmethode
–Blutvolumen 308
–Gewebedurchblutung, Bestimmung *809*
–Herzzeitvolumen, Messung 441, *809*
–Residualvolumen (RV) 457, *809*
Individualtod 790
Indometacin, Fieber 640
Induktorsubstanzen, Knochen 166–167
Infektionen
–CRH-Freisetzung 740
–Cushing-Syndrom 743
–pyogene, C3-Mangel 354
–Verlauf, immunologisches Gedächtnis 380–381
Infertilität, Cushing-Syndrom 743
Informationen, Bewegungsdurchführung 205
Informationsfluss/-speicherung
–bioelektrische Phänomene 276–277
–distributive 274
–Gedächtnis 272
–intrakortikaler 283
–Kurz-/Langzeitgedächtnis 272–273
–Organisation, Modellvorstellung 273
–synaptische Verbindungen 277
–ZNS 276–278
Informationsleitung, zentrifugale/-petale 3
Informationsverarbeitung
–Kortex 285–288
–parallele, Sehsystem 113
–Reflexe, neuronale 218
Infundibulum 722
Inhaltsstoffe, Lebensmittel 608
Inhibin 711
–FSH-Sekretion 657
–Hodenfunktion 659
–Menstruationszyklus, Regulation 658
–ovarielle Funktionen 657
Inhibin A, Lutealphase 658
Inhibin B, Follikelreifung, Indikator 658
Inhibiting-Hormone 723
inhibitorische (hemmende) postsynaptische Potenziale (IPSP) 31–32
inhibitorische Kontrolle, Reflexsysteme 218
inhibitorische Synapsen 32
inhibitorischer postsynaptischer Strom (IPSC) 31
inhibitorisches System, Golgi-Sehnenorgane 227
Inkretine 750
–Insulinsekretion 750
Innenohr 125–126
Innenohrschäden, Schallempfindungsstörungen 135–136
Innenohrschwerhörigkeit, Schwellenaudiometrie 136
Innervation
–γ-Innervation, Muskeldehnungsreflex 224
–Augenmuskeln 115
Inositol, Transport im Darm 577
Inositolpolyphosphate 279
Inositoltriphosphat (IP_3) 719
–Calcitonin 172
–dehnungsempfindliche Kanäle, Knochen 172
–G-Protein-gekoppelte Rezeptoren, Aktivierung 71
–Noradrenalin, Übertragung 692
–α-Rezeptoren 691
–Signalwege, Muskelzelle, glatte 459
inotrope Pharmaka, positive 396
inotrope Wirkung
–negative, Parasympathikus 395
–positive, Sympathikus 395, 410, **411**
Input, vestibulärer/visueller 148
INR 339
Insel 52, 162
Insomnie 265
1,4,5-$InsP_3$ s. Inositoltrisphosphat
Inspiration 453
Inspirationskapazität 457
Inspirationsluft
–Gase 450
–Sauerstoffkonzentration 450
–wasserdampfgesättigte 450
Inspirationsmuskulatur, Kontraktion 453
inspiratorische Neurone 471
inspiratorisches Reservevolumen (IRV) 457
Instinkthandlungen 270
Insulin 711, **749–755**
–Aminosäurestoffwechsel 752
–Blutzuckerkonzentration/-spiegel 602, 749
–C-Peptid 749
–Energieaufnahme/-verbrauch 594
–Energiebilanz, negative 596
–Ernährung, hochkalorische 595
–Fettgewebe 751
–Fettsäuren, freie, Oxidation 752
–Fettstoffwechsel 751–752
–Glucagon 756
–Gluconeogenese 750–751
–Glucose 751
– – Oxidation/Stoffwechsel 602
–GLUT2 750
–Glykogenolyse 750–752
–Glykogensynthese 602, **750–751**
–Hypoglykämie 750
–Hypokaliämie 753
–Ionentransport, zellulärer 752
–Kohlenhydratstoffwechsel 750–751
–Lipogenese 753
–Lipolyse 753
–Lipoproteinlipase 751
–Muskelzellen 751
–$Na^+/K^+/2CI$-Kotransporter 752
–NPY-System 594
–Nüchternphase, nächtliche 601
–Proteinstoffwechsel 752
–Proteinsynthese 605, 750, 753

–Proteolyse 752
–Rezeptoren 750
–Rezeptor-Tyrosin-Kinasen 720
–Signaltransduktion 750–751
–Struktur 749
–Synthese 749
–Transport und Abbau 750
–Triglyceridsynthese 750
–tubuläre Rückresorption 753
–Wirkungen 750
–β-Zellen 748
–zelluläre Wirkmechanismen 751
Insulin-dependent Diabetes mellitus (IDDM) 753
Insulinhypoglykämietest 724, **741**
Insulin-like Growth Factor-1 bzw. -2 s. IGF-1 bzw. IGF-2
Insulin-like Growth Factor-bindendes Protein (IGFBP) 714
Insulinmangel 753
–Diabetes mellitus 752–753
–Hyperkaliämie 538
–Ketoazidose 752
–Ketonkörper 752
–Ketose 752
–Typ-2-Diabetes 753
Insulinom/insulinproduzierender Tumor 601–602, 755
Insulinresistenz
–Adipositas/Fettsucht 753
–Hyperglykämie 753
–Lipolyse 753
–metabolisches Syndrom 585
Insulinrezeptor-Substratproteine (IRS 1-4) 720
Insulinsekretion
–Acetylcholin 750
–basale 749
–bedarfsgerechte 749
–Cortisol 742
–gastric inhibitory peptide (GIP) 564
–Glucose 751
–GLUT2 749
–hemmende Einflüsse 750
–Inkretine 750
–Nahrungsaufnahme 750
–α_2-Rezeptoren 701
–stimulierende Einflüsse 750
–Sympathikus 750
–zelluläre Mechanismen 749
Insulinüberschuss 755
–Hypoglykämie 755
Integration, zeitliche, Bewegungssehen 108
integrative Funktionen
–Altersveränderungen 787
–Kortex 281–295
–Nervensystem 253–303
Integrine
–β_2-Integrine, Bindungsfähigkeit, IL-8 355
–Entzündung 357
Intelligenz, Altersveränderungen 787
Intensitätsvergleich, intermodaler 67
Intentionstremor 247
interatriales Bündel 392
Interblob-Regionen, Kortex 285
interdigestive Phase, Dünndarm/Magen 548
Interferenzmuster, EMG 187
Interferone 358–363
–s. a. IFN…
–antiviraler Zustand 363
–Embryo-/Fetopathien 668
–Fieber 639
–2'-5'-Oligoadenylat-Synthetase, Synthese 363
–RNA-abhängige Proteinkinase, Expression 363
–Typ I 363
Interfotorezeptor-Retinoid 95
Interfotorezeptor-Retinoid-bindendes Protein (IRBP) 95
Interleukine
–s. a. IL…
–Hämatopoese 321
–Juckreiz 61
–Osteoblasten 168
intermediäre Filamente, glatte Muskulatur 196
intermediäre Zone, Kleinhirn 246
intermodaler Intensitätsvergleich 67
Interneurone
–Ib-Interneurone, Konvergenz 228
–hemmende, Kleinhirnkortex 245
–Netzhaut 98
–Purkinje-Zellen, Hemmung 245
–Reflexwege 218–220
–Summation, räumliche 219
Internodalbündel 392
Interpolation, räumlich-zeitliche, Bewegungssehen 108
Interstitial-Cell-Stimulating-Hormon (ICSH) 710
Interstitium
–und Blutbahn, Wasserverteilung 311
–Druck, hydrostatischer 422
intervillöser Raum, Plazenta 669
Interzellularsubstanz, Knochen 166
intestinale Phase, Magensaftsekretion 563–564
intralaminare Kerne 64
intrazelluläre Hormonrezeptoren 721
Intrazellulärflüssigkeit, Osmolarität 534
Intrazellulärraum (IZR) 532
–Elektrolyte 6
Intrinsic-Faktor
–Belegzellen 552
–Magendrüsen 551, 553
–Sekretion 554
Intrinsic-Faktor-Mangel, Cobalaminmangel 577
Intromissio 662
Inulin-Clearance, Nierendurchblutung 484
Involucrin, Stratum corneum 646
Inzisur, Druckpulskurve 419
ionale Mechanismen
–Sympathikus 396–397
–Vagus 396–397
Ionen 6
Ionenkanäle
–Arbeitsmyokard 390
–Gliazellmembranen 40–41
–Konformationszustände 8
–ligandengesteuerte 29–30, 41
– – Bau und Funktion 31
– – Funktionszustände 30
– – geöffnete 30
– – Gesamtströme 32–33
– – geschlossene 30
– – Selektivität 30
– – Spezifität 30
–mechanosensitive 55
–Nervenzellmembranen 8
– – Ionenselektivität 9
–porenförmige 8
–spannungsabhängige/-gesteuerte 41
– – Aktionspotenzial, Nervenzelle 14–15
– – Aufbau 14–15
– – Funktionszustände 14
– – geschlossene 14
– – Kommandopotenzial, depolarisierendes 16–17
– – Öffnung und Schließung 16–17
– – offene 14
– – Pharmakaeinfluss 15
– – Torströme (Gating Currents) 14
–Strom-Spannungskurve 396
–transmittergesteuerte 29–30
–Transmitter-Rezeptor-Komplex, assoziierter 29–30
ionenkanalgekoppelte Membranrezeptoren 721
Ionenkonzentration
–Chlorid, Kalium bzw. Natrium 8
–Herztätigkeit 391
Ionenkonzentrationsgradient
–Entstehung 7–8
–Ruhepotenzial, Nervenzelle 7–11
Ionenmilieu, extrazelluläres
–Aktionspotenzial, Nervenzelle 17
–Konstanthaltung, Gliazellmembranpotenzial 42
Ionenpermeabilität
–Nervenzelle 10, 12
–Ruhepotenzial 42
Ionenpumpe, Energie, notwendige 8
Ionenselektivität
–Ionenkanäle, Nervenzellmembranen 9
–Membrankanäle, postsynaptische Potenziale, Polarität 32
Ionenströme
–Herzmuskelzelle 390
–durch Membrankanäle, Registrierung 8
– – – Patch-Clamp-Technik 9, *798*
Ionentransport
–Nephron 502
–zellulärer, Insulin 752
Ionenverfügbarkeit, Natrium-Kalium-Pumpe 524–525
Ionenverteilung, Cochlea 130
ionotrope Rezeptoren 688
ionotrope Wirkung, Nozizeptoren 70
IP_3 s. Inositoltriphosphat
IPSC (inhibitorischer postsynaptischer Strom) 31
IPSP (inhibitorische/hemmende postsynaptische Potenziale) 31, **32**, 79, 221
–Abhängigkeit vom Membranpotenzial 32
– – vom Transmitter 32–33
–Amplitude 32
–EEG 254
–Interaktionen 35
–Summation 35
– – räumliche/zeitliche (räumliche/zeitliche Bahnung) 35
IRBP (Interfotorezeptor-Retinoid bindendes Protein) 95
Irritant-Sensoren 472
IRS-1 720
IRV (inspiratorisches Reservevolumen) 457
Ischämie
–Gehirn 47
–Nekrose 794
Isoagglutinine, AB0-System 328
Isoantigene 364
Isochromasie 102
Isoionie, Blut(plasma) 306, 310–311
Isoleucin 605–606
–Bedarf, altersabhängiger 607
Isomerohydrolase (IMH) 95
isometrische Kontraktion 190, 192
isometrische Maxima, Skelettmuskelfasern 190
isoosmolale Lösungen 311
Isophone 123
isosbesthische Punkte, Oxymetrie 468
Isothermen 616
–Verlauf 618
isotone Lösungen 311
Isotonie
–Blut 306
–Blutplasma 311
isotonische Kontraktion 190
isotonische Maxima, Skelettmuskelfasern 190
Isotopen, bildgebende Verfahren *816–817*
Isotopendilution
–Doubly-Labeled-Water-Technik 591
–Energieverbrauch 591
isovolumetrische Entspannung, Herzzyklus 408
Istwert, Hormone 715

J

^{123}J 734
^{131}J 734
Jackson-Epilepsie 283
Jacobson-Organ 162
–Pheromone/Rezeptoren 162
–Phospholipasen 162
–TRPC2-Kanal 162–163

James-Lange-Theorie, Emotionen 297
Janus-Kinasen (Jak) 358, 720
Jervell-Syndrom, KCNQ1/KCNE1, Mutationen 131
Jetlag 268
Jod 608
– Akkumulation, Schilddrüse 734
– Funktion 610
– Referenzwerte 610
– Schilddrüsenhormone, Synthese 732
Jodakne 610
Jodaufnahme
– Schilddrüse 732
– Schilddrüsenhormone 734
jodhaltige Röntgenkontrastmittel 735
Jodination 732
Jodintoxikation 610
Jodmangel 732
Jodotyrosin-Dehalogenase 732
Joule 587
J-Rezeptoren, Atmung 472
Juckempfindung 51
Juckreiz 61
– chronische Erkrankungen 61
– pruritozeptiver 61
– Rezeptoren, Charakteristika 61
– Schmerzrezeptoren 61
juxtaglomeruläre Zellen 486
juxtaglomerulärer Apparat 486

K
Kältebelastung/-exposition 620–621
– Akklimatisation/Habituation 630
– Hautschutz 647
– Hypothermie 635
– Sudomotoneurone 685
– Vasodilatation 622
Kälterezeptoren 59
– Aktivierung 60
Kältetherapie, Schmerzen 79
Kältezittern 621
– Temperaturregulation 627
Kaffee, Magensaftsekretion 563
Kainat-Rezeptoren 30
– Glutamat 74
Kaiserschnitt 673
Kakosmie 163
Kalbindin 540
Kalium 608
– Absorption, Kolon 573
– Aldosteron 538
– Aufnahme 537–538
– Ausscheidung 537–539
– – Urämie 515
– Blutplasma 44
– Funktion 610
– Gehalt und Konzentration 540
– Ionenkonzentration 8
– Liquor cerebrospinalis 44
– Muskelarbeit 194
– Nettoauswärtsstrom 9
– Referenzwerte 610
– Resorption 571
– Retention, NNR-Insuffizienz 744
– Sekretion 744
– – pH-Wert 538
– Transport, Kolon 571
– – Tubulussystem 503
– Vagusaktivierung 396
Kaliumaus(wärts)strom
– Aktionspotenzial, Nervenzelle 16
– Membranpotenzial, Nervenzelle 8–9
Kaliumchlorid 6
Kalium-Diffusionspotenzial, Haarzellen 129–130
Kaliumeinwärtsstrom, Endolymphe 129–130
Kaliumgleichgewichtspotenzial
– Äquilibriumpotenzial E 10
– Berechnung 10
– Ruhepotenzial, Nervenzelle 10
Kalium-H^+-ATPase, Belegzellen, Magen 553
Kaliumhaushalt 537–539
– Aldosteron 539
– Altersveränderungen 785
Kaliumionen, Ladung, positive 6
Kaliumkanäle
– Herzmuskelzelle 390
– Öffnung, Aktionspotenzial, Nervenzelle 16
– spannungsgesteuerte, Skelettmuskulatur 185
– Tubuli 538
Kaliumkonzentration 11
– extrazelluläre 538
Kaliumleckkanäle 9
Kaliumleitfähigkeit, Zellmembranen 538
Kalium-Netto-Efflux 194
Kaliumpermeabilität, Nervenzelle, Membranpotenzial 12
Kaliumpufferung, räumliche, Gliazellen 41–42
Kalium-Pump-Funktion, Endolymphe 142
Kallikrein (K), Thrombinbildung 335
Kalorien 587
Kalorimetrie 590
– direkte 590, *815–816*
– Energieverbrauch 590–591
– indirekte 590–591, *816*
– – geschlossenes/offenes System *816*
– – STPD-Bedingungen (standard temperature, pressure, dry) *816*
– Kompensationskalorimeter *815–816*
kalorischer Nystagmus 148–149
kalorisches Äquivalent, Sauerstoff 590
kalter Knoten 734
Kaltparadox 60
Kaltrezeptoren 621
– Aktivitätszunahme, paradoxe 60
– Entladungsraten 60
– Funktionsweise 626
– Overshoot 59
– Undershoot 59
– Verhalten bei Temperatursprüngen 59–60
Kalzium s. Calcium
Kammerflattern 404
– EKG 405
Kammerflimmern 391
– EKG 405
– Elektrounfall 405
– Herzinfarkt 405
Kammerwasser, Augeninnendruck 92
Kanalöffnung, Mechanismen, Transmitter-Rezeptor-Komplex 30
Kanalveränderungen, Herzmuskelzelle 390
Kapazitätsgefäße
– Blutdruckregulation 434
– Efferenzen, sympathische 694
– Venen 414
Kapazitation, Spermien 662
Kapillaren 189
– Austauschgefäße 414
– Druck, hydrostatischer 421–422
– Mikrozirkulation 420–421
– Nieren 481
– Perfusion, Heterogenität 421
– peritubuläre 481
– Strömungsgeschwindigkeit 416, 420
Kapillarendothel
– fenestriertes/kontinuierliches 421
– Typen 421
Kapillarnetz, Glomerulus 481
Kapillarsprossung
– Tumorwachstum 342
– Wundheilung 342
Kapillarwand, Durchlässigkeit, erhöhte, Ödeme 423
Kardinalpunkte, Auge 82
Kardiomyopathie
– Selenmangel 610
– Urämietoxine 515
Kardiomyozyten
– s. a. Herzmuskel(zelle)
– Herzaktion 405
– Vergrößerung, Druckbelastung 413
kardioplege Lösungen 11, 391
Kardioplegie 391
kardiovaskuläre Erkrankungen
– Lipidmuster 604
– Risiko 309
kardiovaskuläre Reaktionen, Valsalva-Manöver 698
Karies, Ernährung 611
Karotisbifurkation, Blutdruckkontrolle 697
Karotissinus
– Blutdruckkontrolle 697
– Massage 700
– Pressorezeptoren, Proportional-Differenzial-Verhalten 433
Karotissinus-Syndrom 699
Karpaltunnelsyndrom, GH-Überschuss 727
Kartenherzbecken, Rachitis 762
Kartoffel-Ei-Diät, Niereninsuffizienz 611
Kataplexie 266
Katarakt
– Cortisol 742
– Diabetes mellitus 754
– fetale, Röteln-Virusinfektion 668
Katastrophenreaktion 302
Katelektrotonus 20
Kathepsine, Knochenabbau 171
Kathodenschließungserregung 21
Kathodenstrahloszillograph *800–801*
– Aufbau *800*
– Direktschreiber *801*
– Funktion *800–801*
– Funktionsweise *800*
Kationen (organische) 6
– Blutplasma 310
– Clearance 510
– Transport, Nieren 509–510
Kationenkanäle
– dehnungsabhängige 199
– – Knochen 172–173
– rezeptorengesteuerte, unspezifische 199
– Schließung, Fototransduktion 96–97
Kauen 546
KCNQ1/KCNE1, Mutationen, Jervell-Lange-Nielsen-Syndrom 131
Kehldeckelknorpel 138
Kehlkopfmuskeln 138
– ex-/intrinsische 138
Keimbahn 675
Keimbahnzyklus 675
Keimblätter, Derivate 666–667
Keimzelltumoren 676
Keimzentrum, Lymphknoten 383
Kell-System 328
kephale Phase
– Magen-Darm-Sekretion 151, 563
– Speichelsekretion 563
Keratinfilamente, Quervernetzung, Filaggrin 645
Keratinozyten 644
– Cathelicidine 648
– Defensine 648
– Histatine 648
– SALT 648
Keratohyalingranula, Stratum granulosum 645
Keratolytika 646
Kernketten-/Kernsackfasern, Längenrezeptoren 214
Kernpyknose, Apoptose 794
Kernschlaf 264
Kernspintomographie *817*
– Augenmuskeln 116
Kerntransfer, Reproduktionsmedizin 676
Ketoazidose
– Diabetes mellitus 754
– diabetische, Hirndurchblutung 45
– Insulinmangel 752
– Kussmaul-Atmung 754
α-Ketoglutarat 510
– Azidose 525

Ketonkörper
- Hungerzustand 598
- Insulinmangel 752
Ketosäuren, Absorption 577–578
Ketose, Insulinmangel 752
Kinästhesie 58
Kinasen, PI(3,4,5)P_3-abhängige 720
Kinetosen, Erbrechen 704
Kinine 712
- Granulozyten, neutrophile 320
- Nephron, distales 510–511
Kinozilium, Haarzellen, Corti-Organ 126
Klänge 122
- Sprache 123
Klappenschlusston 412–413
Klasse-I-Rezeptoren 358
Klavier, Tonumfang 123
Klebezone
- Aminosäuresequenzen 171
- Knochen 171
Kleinhirn 118, **242–249**
- Eingangssysteme 243
- - aminerge vom Hirnstamm 243
- Golgi-Zellen 243
- intermediäre Zone 246
- Interneurone, hemmende 245
- Körner-Zellen 243
- Kompartimente, funktionelle 245–247
- Korbzellen 242
- Lernen, motorisches 248–249
- Moosfasersystem 243
- neuroanatomisches Substrat 242–243
- neuronale Information, Verarbeitung 244
- Parallelfasern 243
- Purkinje-Zellen 242
- Sternzellen 242
Kleinhirnbrückenwinkeltumor, Schallempfindungsstörungen 135
Kleinhirnkerne
- Ausgangssysteme 243
- Eingangssystem 244
- Kletterfasersystem 243
- Kompartimentierung, funktionelle 243
- Neuronenhemmung, Purkinje-Zellen 243
Kletterfaserkanal, Lernen, motorisches 249
Kletterfasern, Olive, untere 247
Kletterfasersystem
- Kleinhirnkerne 243
- Modifikation 248
- Purkinje-Zellen, Aktivierung 244
Klima 634
- Temperaturregulation 634–635
Klimafaktoren, Effektivtemperatur 634
Klimagrößen 634
Klimakterium 658, 786
Klimasummenmaße 634
Klimatherapie 635
klonale Deletion, B-Zellen, unreife 370
klonale Expansion 376
- B-Zellen 377
- T-Zellen 375
klonale Ignoranz, Antigene 374
Klonen, therapeutisches 676–677
Klüver-Bucy-Syndrom 300
- Aggression 303
Kniehöcker, medialer 135
Knochen **166–173**
- Abbau 171–172
- - Enzyme, lysosomale 171–172
- - Hyperthyreose 737
- - Wasserstoffionen 171
- Calciumhydroxylapatit 166
- Calciumphosphate 166
- Cortisol 742
- extrazelluläre Matrix 166
- Gap Junctions 170
- IGF-1 727
- Induktorsubstanzen 166–167
- Interzellularsubstanz 166
- Kationenkanäle, dehnungsempfindliche 172–173
- Klebezone 171
- mechanische Belastungen, Anpassung 172
- Mineralisierung 168
- organische Substanzen 166
- Ruffled Border 171
- Sauerstoffverbrauch 170
- Signalleitung 170
- Stoff- und Signaltransport 170
- Transport, konvektiver 170
- Typ-I-Kollagen 166
Knochenbau 166–167
Knochenbildung
- Adenylatcyclase 169
- Calciumregulation 168
- humorale Kontrolle 168
- Leptin 763
- Osteoblasten 167
- Phospholipasen 169
- Proteinkinasen 169
Knochendurchblutung 170
- Acetylcholin 170
- EDRF 170
- α-Rezeptoren, adrenerge 170
- Verteilung 170
Knochenleitung
- Mittelohr 125
- Schallempfindungsstörungen 136
- Schallleitungsstörungen 136
Knochenmark
- B-Zell-Reifung 370
- Lymphozytenreifung 369
- T-Zell-Reifung 371
Knochenmarktransplantation, Leukämie 370
Knochenmatrix, Calcitriol 761
Knochenphosphatase, alkalische (AP), Knochenbildung 168
Knochenresorption, Osteoklasten 171
Knochenstoffwechsel
- Calcitriol 760
- Östrogene 652
Knochenwachstumsfaktoren 166
Knochenzellen
- Second-Messenger-Kaskaden 169–170
- Stofftransport 170
- Zellkontakt 170
Knochenzysten, Hyperparathyreoidismus, primärer 759
knöchernes Labyrinth 141
Knoten, heißer, kalter bzw. warmer 734
Knotenpunkt 82
Koagulopathie *811*
α-γ-Koaktivierung
- Längenrezeptoren 215, 217
- Motoneurone 224–225
Ko-Analgetika, Schmerztherapie 77
kochleäre Mechanik
- Frequenzdispersion 126
- Verstärker 131–132
kochleäre Verstärkung/Verstärker
- Haarzellen, äußere 132
- Inhibition 131–132
- Rezeptorpotenzial 132
Kochsalzhaushalt, Regulation 535–537
Kochsalzlösung, physiologische 310
Kochsalzmangel 536
- Angiotensin II 536
- glomeruläre Filtrationsrate 536
- Natriumresorption 536
- Nierensteuerung 536
- Renin-Angiotensin-Aldosteron-System 536
- Sympathikusaktivität 536
Kochsalzrestriktion, diätetische, Reninausschüttung 744
Kochsalzüberschuss 536
- ANP 536
- Renin-Angiotensin-System 536
- Sympathikus 536
Kochsalzverlust, Ursachen 536
Körnerschicht, Haut 645
Körnerzellen
- Bulbus olfactorius 161
- Duftstofferkennung 161
- Hemmung, Golgi-Zellen 245
- Kleinhirn 243
Körper
- Bicarbonatretention 521
- Flüssigkeitsräume 532
- Koordinaten im Raum 203
- metabolisch aktive Masse 586
- Proteinbestand 605
- Wassergehalt 531–532
Körperbehaarung, Testosteron 653
Körpergewicht
- Regulation, Leptin 763
- Ruheenergieverbrauch 593
Körperhaltung, Nucleus fastigii 247
Körperkern 616
- Wärmebildung 619
Körperkerntemperatur 60, 616
- Aufrechterhaltung 627
- Fieber 640
- Hitzschlag 639
- Homöostase 60
- Kältezittern 621
- Kreislaufregulation 633
- Messung 617
Körperlage, Plasmabestandteile 307
körperliche Aktivität/Arbeit
- Altersabhängigkeit 590
- Blutdruck 438–439
- Durchblutung, Erhöhung 437
- Durchblutungsregulation, Mechanismen 438
- Energieverbrauch 591
- GH-Sekretion 726
- Hautdurchblutung 437–438
- Herzfrequenz 438
- Herzzeitvolumen 437
- Indifferenztemperatur 617
- Kreislauf, Anpassung 437–439
- metabolisches Äquivalent (MET) 592
- Muskeldurchblutung 437
- O_2-Extraktionsrate, Erhöhung 437
- PAL-Wert 589
- respiratorischer Quotient 597
- Schlagvolumen 438
- Sympathikusaktivierung 438
- Temperaturregulation 632
- Wärmebildung 618
- Wärmeproduktion 632
- - innere 622
- zentrale Mitinnervation 438
körperliche Erschöpfung, Atemarbeit 461
körperliche Leistung 770–777
- Aufwärmen 467
Körpermasse, Wärmebildung 619–620
Körpermuskulatur, Nucleus fastigii 247
Körperoberfläche
- somatotope Karte 65
- Wärmebildung 619–620
Körperschale 616
- poikilotherme 616
- Wärmebildung 619
Körperschalentemperatur, Kreislaufregulation 633
Körpertemperatur
- Änderungen, zyklische 628
- Catecholamine 629
- konstante 626
- Menstruationszyklus 628
- Messung, abdominale, axilläre, rektale, sublinguale bzw. tympanale 617
- Reaktions-/Anpassungsrate 629
- Schilddrüsenhormone 629
- Schlaf 268
- Schwankungen, zirkadiane 628

- Sollwertverstellungen 628
- T_3/T_4 629
- zirkadianer Rhythmus 628

Körperwasser 611
- Altersveränderungen 785
- bioelektrische Impedanzanalyse (BIA) 586
- Messung 585

Körperzellen, MHC-Klasse-I-Komplexe 372
Körperzusammensetzung 585–587
- Energieverbrauch 592
- klinische Bedeutung 587
- Messung 586

kognitive Leistungen 272
Kohabitation 662
Kohlendioxid
- Abgabe 470
- im Blut, Bicarbonat 521
- Lunge, Abatmung 526–527
- Stuhlgase 550
- Transport 469–470

Kohlendioxid-Antwortkurve, Atmung 472
Kohlendioxidbindungskurve 469
- Haldane-Effekt 470
- Plasma 469

Kohlendioxidpartialdruck
- Alkalose/Azidose, metabolische/respiratorische 528
- Bestimmung *814–815*
- Blutpuffer 527
- Ventilationsantwortkurven 473
- im Wasser 521
- Zunahme, Durchblutungsregulation 430

Kohlenhydratdiät, Atemarbeit 461
Kohlenhydrate
- Absorption 574
- Oxidation, Berechnung 597
- Richtwerte 608
- Verdaubarkeit 565
- Verdauung 565–566
- Zufuhrempfehlungen 611

Kohlenhydratstoffwechsel
- Insulin 750–751
- nichtoxidativer 599
- oxidativer 599

Kohlenmonoxiddiffusionskapazität 452
Kohlenmonoxidpartialdruck 452
Kohlenmonoxidvergiftung 469
Kohlenwasserstoffe, halogenierte, Embryo-/Fetopathien 668
Kohlrausch-Knick, Adaptation 105
Koitusfrequenz, Testosteron 653
Kollagen
- Gesamtkörpereiweiß 605
- Knochen 166

Kollagenase(n)
- Follikelruptur 658
- Granulozyten, neutrophile 320

Kollagenfasern, Lunge 455
Kollagen-Typ-I-Synthese, Calcitriol 761
Kollaps
- NNR-Insuffizienz 744
- orthostatischer 437

Kollektin 352
Kolon 550
- Altersveränderungen 786
- Anatomie, funktionelle 568
- Antiperistaltik 550
- Becherzellen 559
- Chlorid-/Kalium-Absorption 573
- Krypten 568
- Massenbewegung 550
- Motorik 550
- Mukosa 568
- Natrium-Absorption 573
- Natriumchlorid-Absorption/-Transport 571
- Peristaltik 550
- Polypen 786
- Propulsion 550
- Segmentation 550
- Solvent-Drag-Phänomen 571
- Störungen 574
- Zellreifung 568

Kolonkarzinom, Ernährung 611
Kolumnen, somatosensorischer Kortex 65
Koma 791
- diabetisches 754
- hyperosmolares 754
- Hypothyreose 737

kommissurale Systeme, motorischer Kortex 207
Kommissurotomie 293
Kompartiment(e) 532
- alveolokapilläres 463

2-/3-Kompartiment-Modell 586
Kompensationskalorimeter *815–816*
- Kalorimetrie, direkte *815–816*

Kompensationsmechanismen, Azidose, metabolische/respiratorische 525
Komplementaktivierung, Kontaktaktivierungssystem 336
Komplementfaktoren
- Entzündung 356
- Mangel 354

komplementinhibierende Faktoren 351
Komplementrezeptoren 349–350
- Komplementrezeptor-1 (CR1) 352–353

Komplementsystem 351–354
- Aktivierung 351–353
  - alternativer Weg 352–353
  - Antikörper 378
  - gemeinsamer Weg 353
  - klassischer Weg 351–352
  - Lektin-Weg 352
- Funktionen 351
- Granulozyten, neutrophile 320
- Lyse 353
- Opsonierung 351

Komplex, ventrobasaler 282
konditionierte Reaktion 271
Konditionierung 271
- klassische 271
- operante (instrumentale) 271

Konduktion 623
- RA-/SA-Rezeptoren 56
- Rezeptoren 51
- Sensibilität, viszerale 61
- Wärmetransport, äußerer 623

Konduktivität, Temperaturdifferenz 623
konfokale Mikroskopie *818–819*
Konformationszustände, Ionenkanäle 8
Konjunktiva 81
Konsonanten 139
Kontaktaktivierungssystem 336
- Thrombinbildung 335
- Thrombusbildung 337

Kontaktallergie 649
kontextbedingte Fehleinschätzungen, optische Täuschungen 119
Kontinenz, nervale Steuerung 705
Kontinenzphase 704
Kontinenzreflexe 703–706
Kontinuitätsprinzip, Hämodynamik 416
kontraktile(r) Filamente/Apparat
- Muskulatur, glatte 195
- Skelettmuskulatur 176
  - Aktivierung 183

Kontraktionen
- auxobare, Austreibungsphase 408
- Muskulatur s. Muskelkontraktion

Kontraktions-Elongations-Zyklen, Haarzellen, äußere 131
Kontraktionsgeschwindigkeit, Last 192
Kontraktionskraft
- Erregungsfrequenz 191–192
- Muskulatur, glatte 197–198
- Skelettmuskelfasern 190–192
- Verkürzungsgeschwindigkeit 192

Kontraktionszyklus, Skelettmuskulatur 179–180
Kontrast 103–106
Kontrastbildung, Hemmung, laterale 37–38
Kontrastempfindlichkeit 104
Kontrastsehen 104
Kontrastübertragungsfunktion (Auge) 105
- Abbildungsqualität 83
- Auflösungsgrenze 83

Kontrastveränderung 104
Kontrastverschärfung 112
- räumliche, Hemmung, laterale 56–57

Kontrastwahrnehmung 104
Kontrazeption/-zeptiva, hormonelle 658
- Hyperprolaktinämie 728
- für Männer 661

Konturbildung 119
- optische Täuschungen 118

Konvektion 622
- erzwungene/natürliche 622
- Wärmetransport 622

Konvergenz, Erregungsausbreitung, Neuronenverbände 37
Konvergenzreaktion 89
Kooperative, Abwehrsystem 383
Kopfbewegungen, Vestibulozerebellum 245
Kopflage 673
Kopfschmerzen
- Atmung in großer Höhe 477
- Hitzschlag 639

Kopfstabilisierung, Integrationssystem, zentrales 231
Kopfstellreflex 232
α-γ-Kopplung, Motoneurone 224
Koproantikörper 580
Korbzellen
- Kleinhirn 242
- Purkinje-Zellen, Hemmung 245

Kornea 81
Kornealreflex, Hirntod 47
Koronardurchblutung 413
- Adenosin 413
- Adrenalin 413
- Noradrenalin 413

koronare Herzkrankheit 413
- Herzinsuffizienz 444
- Muskulatur, glatte 174
- NO-Donatoren 430

Koronarien, Altersveränderungen 783
Koronarinsuffizienz, Schmerzen, übertragene 73
Koronarreserve 413
Koronarsklerose 783
Korotkoff-Methode, Blutdruckmessung 440
Korrektursignale, Spinozerebellum 247
Korsakow-Psychose/-Syndrom
- Amnesie, anterograde 276
- Papez-Kreis 276
- Vitamin-B_1-Mangel 609

Kortex 52
- Aggression 303
- agranulärer 282
- auditorischer 135
  - primärer/sekundärer 283
- Blobs 285
- frontaler 281
- GABA 285
- Gliederung 281
  - funktionelle 283
  - strukturelle 281, 283
- Informationsfluss 283
- Informationsverarbeitung 285–288
- integrative Funktionen 281–290, 292–295
- Interblob-Regionen 285
- Läsionen 290
- Lymphknoten 382–383
- mediotemporaler 283
- modulierende Einflüsse 285
- motorische Information, Verarbeitung 288
- motorischer s. motorischer Kortex
- okzipitaler 281

- orbitofrontaler 162
- - Emotionen 301
- - Verletzung 301
- parahippokampaler 284
- parietaler 281, 284
- piriformer 162
- Plastizität 288–290
- posterior-parietaler 206, 211–212
- posturale Reaktionen, Kontrolle 232
- Pyramidenzellen 285
- Quervernetzungen 285
- sensorische Information, Verarbeitung 285
- sensorischer, Emotionen 300
- - Wahrnehmung 135
- somatosensorische Information, Verarbeitung 286
- somatosensorischer s. somatosensorischer Kortex
- Synapsen, glutamaterge 285
- temporaler 281
- visuelle Information, Verarbeitung, parallele 287
- visueller s. visueller Kortex
- zerebraler 206–212
- - Informationsverarbeitung, kolumnäre Organisation 284
- zingulärer 284, 286
- Zytoarchitektur 282–283

kortikale Areale, Funktion und Lokalisation 283
kortikale Kontrollmechanismen, Emotionen 296
kortikale Projektionen
- Thalamuskerne 64
- vestibuläres System 148–149

kortikale Repräsentation, Hand 289
Kortikalreaktion, Spermien 664
kortikobulbärer Trakt, Pyramidenbahn 208
kortikospinaler Trakt, Pyramidenbahn 208
Kortikosteroide s. Corticosteroide
Korynebakterien, Hautflora 648
Kostimulation, Antigenpräsentation 374
Kot s. Stuhl
Koterbrechen 550
Kotransmitter
- Basalganglien 236–237
- Funktion 237
- synaptische Übertragung 237

Kotyledonen 669
Kraftabnahme, Krafttraining 775
Kraftausdauer 771
Kraftentwicklung
- Herzmuskel(zelle) 198, 392
- Muskulatur, glatte 198
- Sarkomerlänge 179
- Skelettmuskulatur 198
- - Querbrückenmechanismus 180
- tetanische 189

Krafttraining 774–776
- Dauer 776–777
- Kraftabnahme/-zunahme 775
- Muskelhypertrophie 775
- Rekrutierung, vermehrte 775
- Verletzungsgefahren 775–776

Krankheiten
- Hypothermie 635
- Stickstoffbedarf 608

Krankheitserreger, Transport, intraaxonaler 27
kreisende Erregungen 40, **276–277**, 405
Kreislauf 414
- Ausdauertraining 776
- Cortisol 742
- fetaler 671
- Neugeborene 674
- Pressorezeptoren 472
- Sauerstoffverteilung 468
- Zentralisation, Schock, hypovolämischer 442

Kreislaufanpassung
- Aldosteron/Angiotensin II 437
- Barorezeptoren, arterielle 437
- körperliche Arbeit 437–439
- Reflexe, neurohumorale 437
- Vasopressin 437
- Vorhofdehnung 437
- Wasserretention 437
- an wechselnde Bedingungen 436–439

Kreislaufparameter, Messung 440–442, *806–810*
Kreislaufreflexe 697
- Querschnittslähmung 706–707

Kreislaufregulation 426–436
- Perfusionsdruck 426
- Querschnittslähmung 707
- Strömungswiderstand 426
- Temperaturregulation 633
- Verbindungen, neuronale 694

Kreislaufschock 311
Kreislaufstillstand 790
- Hypothermie 636

Kreislaufsystem
- Drücke 425
- hydrostatische Indifferenzebene 425
- Schwerkraft 425

Kreislaufzentrum, Blutdruckregulation 434
Kremasterreflex 220
Kretinismus 735
Kreuzbänder, Mechanorezeptoren 59
Kreuzprobe, Bluttransfusion 330
kritische Flimmerfusionsfrequenz 107
Krogh-Diffusionskoeffizient 451
Krümmungsradius, Linse, Bestimmung 83
Kryogene 637
Krypten, Kolon 568
Kugelzellanämie 315
kuneozerebellarer Trakt 246
Kupfer
- Funktion/Referenzwerte 610
- Stoffwechselstörung, Wilson-Syndrom 610

Kupffer-Sternzellen 348, 556
Kurzsichtigkeit 84
Kurzwellentherapie, Schmerzen 79
Kurzzeitgedächtnis 272–273
- neuronale Schaltungen 40

Kurzzeitleistungen 771
Kussmaul-Atmung 474
- Azidose, nichtrespiratorische 527
- Ketoazidose 754

L

Labyrinth, häutiges/knöchernes 141
Lachgas (N_2O), Narkose 78
Lactase 566
- Kohlenhydratverdauung 565
- Mangel 565

Lactat
- Anapyrexie 637
- Azidose 194
- Blutzuckerspiegel 601
- Leistung, maximale 771
- Muskelarbeit 194
- Skelettmuskulatur, Sauerstoffschuld 467

Lactatdehydrogenase 189
Lactose
- Mangel 612
- Verdauung 565
- Zufuhrempfehlungen 611

Lähmungen
- Chronaxie 21
- hypokaliämische 184
- - periodische 186
- Hypothermie 636
- Multiple Sklerose 25
- paroxysmale 186
- schlaffe, Capsula-interna-Syndrom 209
- spastische 209

Längenrezeptoren 214–215
- Ia-Afferenzen 221
- Anordnung 214
- Axone 214
- Hemmung, reziproke 226
- Innervation, afferente 214, 216
- - efferente 214–216
- Kernsackfasern 214
- α-γ-Koaktivierung 215, 217
- Längenzunahme 215
- Lokalisation 215
- γ-Motoneurone 214, 221, 224
- Muskelspindeln 217, 221
- Muskelverkürzung 215
- Reiz, adäquater 215
- Verhalten, funktionelles 215

Längenspezifität, visueller Kortex 112
Längskonstante λ, elektrotonische Potenzialänderungen 20
Lärmschwerhörigkeit 140
Lage, Fernpunkt, Bestimmung *802*
Lagerungsschwindel, benigner, paroxysmaler 148–149
Lagesinn 58
Lagetypen, EKG, Vektorkonstruktion 404
Lagewahrnehmung, bewusste 148
Lakritz, Wirkung 742
Laktation 725
- Calcitonin 762
- Oxytocin 731
- Prolactin 728–729

laktotrope Zellen 723
Lamellar Bodies/Lamellenkörper, Surfactant 456
Lamina
- cribriformis 158
- densa bzw. rara externa/interna, Glomerulus 489
- reticularis, Corti-Organ 129
- spiralis, Corti-Organ 127

laminare Strömung 417
Landolt-Ringe 103–104
Lange-Nielsen-Syndrom, KCNQ1/KCNE1, Mutationen 131
Langerhans-Inseln 748
- PP-Zellen 748
- α-, β- bzw. δ-Zellen 748

Langerhans-Zellen
- Haut 374, 645, 648
- SALT 648

Langzeitänderungen, synaptische Übertragung 279
Langzeitausdauer, aerobe, Steigerung, Mechanismen 776
Langzeitdepression, Synapsen 277–278
Langzeitgedächtnis 273–274
- Hemmung, proaktive 273
- Inhalte 274
- Vergessen 273

Langzeitpotenzierung
- Hippocampusneuron 277
- Mechanismen 279
- NMDA-unabhängige 278
- prä-/postsynaptische Mechanismen 279
- Synapsen 277

Lanugohaare 672
Laplace-Gesetz 407, **415**, 456
- Herzinsuffizienz 444

L-Arginin 720
Laron-Zwerg 727
Larynx 138
Last, Kontraktionsgeschwindigkeit 192
Laufbandlokomotion, spinalisierte Katze 251
Lautstärke 124
- empfundene, Phon 124
- Messung 124
- Schalldruckpegel 124

Laxanzien, Absorption im Kolon 574
L-Carnitin, Nebenhodenkopf 660
LCAT (Lecithin-Cholesterin-Acyltransferase), Lipidstoffwechsel, postprandialer 603
LDL (Low-Density-Lipoprotein) 312, **603**, 721
- atherogene Wirkung 604
- Aufnahme, HMG-CoA-Reduktasehemmer 604
- - Leber 604
- Chylomikronen 576
- Diabetes mellitus 754
- Fettsäuren, gesättigte 604

- Gallensäuren, Produktion 604
- β-Karotin 736
- Lipidstoffwechsel, postprandialer 603
- Östrogene 652
- Progesteron 653
- Scavenger-Rezeptoren 604

LDL-Rezeptoren 603
- Schilddrüsenhormone 736

L-Dopa
- Hypogeusie 156
- Parkinson-Syndrom 241

Lebensalter, Sauerstoffaufnahme, maximale 782
Lebensmittel, Inhaltsstoffe 608
Lebensmittelauswahl, DASH-Diät 612
Lebenssubstanz, Alterungsprozess 789
Lebensverlängerung, experimentelle 790
Leber
- Ammoniakausscheidung 525–526
- Durchblutung 565
- Glucagon 756
- Hormone 711
- LDL-Aufnahme 604
- VLDL-Partikel 603

Lebererkrankungen/-funktionsstörungen
- Ernährung 611
- Harnstoffkonzentration 600
- Malassimilation 576

Leberfunktion, Sympathikus 701
Leberfunktionstest, Gallentransport 558
Lebergalle 556
- Zusammensetzung 556, 559

Lebergang 557
Leberglykogen, Blutzuckerspiegel 601
Leberverfettung, Kohlenhydratzufuhr, hohe 600
Lebervergrößerung, Herzinsuffizienz 444
Leberzirrhose 598
- Hyperhydratation, isotone 543
- portale Hypertension 565
- Reninaktivierung 747

Lecithin
- Absorption 575
- Fruchtwasser 669
- Galle 556

Lecithinderivate, Surfactant 456
Lecithin-Retinol-Acyltransferase (LRAT) 95
Leckströme, Gliazellen 41
Lederhaut 81
leichte Ketten, Antikörper 367
Leistung(sfähigkeit) 769–780
- Abfall, Cushing-Syndrom 743
- Änderung 774–777
- aerobe, Arbeitskapazität 778
- allgemeine, Alter 782
- Anpassung, kurzfristige 770–771
- - langfristige 774–777
- - mittelfristige 772
- automatisierte 770
- Bereiche 770
- Bewertung 778
- Definition 770
- Energiegewinnung 772
- Energiequelle, aerobe 771
- - anaerobe 771–772
- Erwachsenenalter 774
- geistige 777–778
- Grenzen 774
- individuelle 775
- körperliche 770–777
- - Atmung 773
- - Herzzeitvolumen 773
- - Sauerstoffaufnahme 773
- - Ventilation 773
- maximale 770–771
- physiologische Bereitschaft 770
- Sauerstoffaufnahme, maximale 778
- Sauerstoffbedarf 772
- sportliche, Training 777
- systemische Reaktionen 773–774
- Testanforderungen 778
- Umsatz 770
- Willenskraft 770
- zirkadianer Rhythmus 770

Leitarterien 414
Leitungsaphasie 292
Leitungsbahnen, intraatriale 392
Leitungsgeschwindigkeit
- Nerven 1
- Nervenfasern 26–27

Lektin-Weg, Komplementsystem, Aktivierung 352
Lemniscus
- lateralis 134–135
- medialis 52

lemniskales System, somatosensible Afferenzen 63–64
Lepra 385
Leptin 593, 596, 712, 721, 754, **762–763**
- Adipositas 594–595, 763
- Angiogenese 763
- Diabetes mellitus 594
- Energieaufnahme/-verbrauch 594
- Energiebilanz, negative 596
- Ernährung, hochkalorische 595
- Insulinsekretion 750
- Knochenaufbau 763
- Körpergewicht, Regulation 763
- Mangel, kongenitaler 594
- NPY-System 594
- Parietalzellen, Magen 762
- Reproduktionsfähigkeit 763
- Resistenz 763
- Rezeptordefekt 595
- Süßempfindung 156
- Temperaturregulation 633
- Übergewicht 597
- Untergewicht 596

Leptin/BMI-Quotient 596
Leptinrezeptoren 763
Lernen 270–272
- Gedächtnis 271
- Habituation 272
- motorisches 247
- - Fehlererkennungssystem 248
- - Kleinhirn 248–249
- - Kletterfaserkanal 249
- - Moosfaserkanal 249
- Prägung 271
- Stoffwechselaktivität 275

Lesevermögen, erschwertes 294
Leuchtdichte, Sehschärfe 105
Leucin 605–606
- Bedarf, altersabhängiger 607

Leukämie 324–325, **369–370**
- akute, lymphatische (ALL) 325, 370
- - myeloische (AML) 325
- B-Zell-Leukämie 370
- chronisch-lymphatische/-myeloische (CLL/CML) 325
- Knochenmarktransplantation 370

Leukopenie 324–325
Leukotrien B_4 (LTB_4) 349
- Entzündung 356

Leukotriene 712, 719
- Cortisol 742
- Entzündungsmediatoren 354
- Granulozyten, neutrophile 320

Leukozyten 306, **317–320**
- s. a. Granulozyten
- Abwehrfunktion 317
- Blutausstrich 317
- CD-System 317
- Differenzierung und Häufigkeit 317
- Entwicklungsphasen 348
- eosinophile, Überempfindlichkeitsreaktion, Typ I (Soforttyp) 384
- Funktion 317
- Hämatokrit 308
- Messverfahren 317
- Oberflächenantigene 318–320
- Unterscheidung, morphologische 317
- Zählung *810*
- Zahl, normale 324

Leukozyten-Endothel-Interaktion, Entzündung 356
Leukozytose 308, 324
- Entzündungsmediatoren 354

Lewis-Reaktion 622
Lewy-Körperchen 788
- Demenz 788

Leydig-Zellen 660
- Oxytocin 660

LH (luteinisierendes Hormon) 710, 723
- Hodenfunktion 659
- Körpertemperatur 628
- Menstruationszyklus 656
- - Regulation 658
- ovarielle Funktionen 657

LH-Pulse, Hypophyse, Follikelphase 656
LH-Rezeptoren, Thekazellen 656
Liberine 723
Libido
- Testosteron 653
- Verlust 725

Licht-Nah-Dissoziation 89
Lichtregulation, Pupillenweite 87
Liddle-Syndrom 436
Lidocain, Ionenkanäle, spannungsgesteuerte 15
Lidschlagreflex 90
Lieberkühn-Krypten 568
ligandengesteuerte Ionenkanäle 29–30, 41
light meromyosin (LMM) 177
limbische Schleife, Basalganglien 235
limbisches System 695
- Atmungsbeeinflussung 471
- Nervensystem, vegetatives 685, 695

limitierende Membran, innere, Netzhaut 93
Linearbeschleunigungen, Detektion 141
Linear-(Translations-)Beschleunigungen
- Maculaorgane 143
- Registrierung 143

Linkshänder, Sprachzentrum 293
Linksherzinsuffizienz, Ödeme 423
Linkstyp (EKG) 404
- überdrehter 404

Linksverschiebung 325
- Produktionsleukozytose 324
- Sauerstoffbindungskurve, Atmung in großer Höhe 476

α-Linol(en)säure, Walnussöl/Pflanzenkeimöl 604
Linse
- Brechkraft 83
- Brennweite 83
- Gelbverfärbung 789
- Gradientenindex 81
- Krümmungsradius, Bestimmung 83

Linsentrübung s. Katarakt
Lipase
- hepatische, VLDL-Remnants 603
- Mangel, Malassimilation 576
- Pankreassekret 551, 555

Lipide
- Abbauprodukte, Hormone 719
- apolare 566
- Maldigestion 567
- Muster, kardiovaskuläres Risiko 604
- Resorption 602
- Synthese, respiratorischer Quotient 599
- Transport 602
- - im Dünndarm 574

lipidhaltige Membran, Endothelzellen, Blut-Hirn-Schranke 43
lipidlösliche Substanzen
- Passage 44
- Stoffaustausch 421

Lipidoxidation, Berechnung 597
Lipidstoffwechsel, postprandialer 602–604

Lipidverdauung 566
–Hydrolyse(produkte) 566–567
–Mizellenbildung 566
Lipogenese
–Insulin 753
–Kohlenhydratstoffwechsel 597, 599
Lipolyse
–Adipositas, bauchbetonte 585
–Cortisol 741
–Ernährung, hochkalorische 595
–Glucagon 756
–Insulin(resistenz) 753
–Insulinresistenz 753
–postprandiale 600
–Schilddrüsenhormone 736
Lipooxygenase (LOX) 719
Lipopolysaccharide 754
–Fieber 639
Lipoproteine
–Atherogenese 313
–Lipidresorption 602
Lipoproteinlipase (LPL)
–Energiebilanz 594
–hepatische, Östrogene 652
–Insulin 751
–membranständige 603
–Schilddrüsenhormone 736
Lipotropin/lipotropes Hormon s. LPH
Lipoxine, Cortisol 742
Lipozyten, Hypodermis 646
Liquor
–cerebrospinalis 44
–folliculi 655
L-Ketten, Antikörper 364, 367
Lloyd-Hunt-Klassifikation, Nervenfasern 27
LMM (light meromyosin) 178
Lobus frontalis, occipitalis, parietalis b zw. temporalis 281
Löslichkeitskoeffizient, Gase 451
Lösungen
–isoosmolale 311
–isotone 311
–kardioplege 11, 391
Lokalanästhesie, Geburt 674
Lokalanästhetika, Schmerztherapie 77–78
Lokomotion 249–251
–erlernbare 251
–Rückenmark, ausgereiftes, Querschnitt 251–252
– – nicht ausgereiftes, Querschnitt 251
–spinalisierte Tiere 251
Lokomotionsgenerator 249–250
–adaptierende/aktivierende Systeme 250
–deszendierende Kontrolle 250
–spinale Kontrolle 250
–spinaler 250
–Steuerung 249
Long-Loop-Reflex 210
Long-QT-Syndrom 390
Long-Term-Depression (LTD) 278
Long-Term-Potentiation (LTP) 277
Loricrin, Stratum corneum 646
Losartan 717, 746
Loss-of-Function-Mutation, TSH-Rezeptor 736
LOX (5-Lipooxygenase) 719
LPH (Lipotropin/lipotropes Hormon) 710
–β-LPH 740, 760
–γ-LPH 713, 740
LPS-(Lipopolysaccharid-)Rezeptor (CD14) 349
LRAT (Lecithin-Retinol-Acyltransferase) 95
L-Selektin (CD62L) 319
–hochendotheliale Venolen (HEV) 371
LSO (laterale superiore Olive) 135
L-System, Skelettmuskulatur 179
LTB_4, LTC_4, LTD_4 bzw. LTE_4, Entzündung 354
L-Tubuli, Herzmuskelzelle 391
Lubrikation, Scheide 662
Luft, Gase 450
Luftfeuchtigkeit
–Arbeitsfähigkeit 632
–Temperaturregulationsfähigkeit 632
–Wärmeproduktion 623
Luftgasanalyse, Anordnung *812*
Luft-Kornea-Kammerwasser-System, Brechkraft 83
Luftleitung
–Mittelohr 125
–Schallempfindungsstörungen 136
–Schallleitungsstörungen 136
Lufttemperatur
–Ruhebedingungen 623
–Wärmeabgabe 625
lung remodeling 460
Lunge
–Altersveränderungen 784
–Atmung, Steuerung 471
–Barosensoren 694
–Compliance 455
–Dehnungsrezeptoren 694
–Diffusionskapazität 452
–Druck 463
–Druck-Volumen-Kurve 455
–eiserne 456
–Elastin- und Kollagenfasern 455
–elastische Kräfte 455–456
–Elastizität 455
–Hormone 712
–Kohlendioxid, Abatmung 526–527
–Retraktionsdruck, statischer 455
–Ruhedehnungskurve 454
–Sauerstoffentkoppelung 467
Lungenemphysem, Atemarbeit 461
Lungenfibrose, Compliance 455
Lungenfunktionstests 459
Lungenkapazität, totale 454
Lungenkreislauf 439
–Gefäßarchitektur 439
–Hämodynamik 439
–Neugeborene 674
–Niederdrucksystem 439
–Schwerkrafteinfluss 439
Lungenödem
–Herzinsuffizienz 444
–Höhe 464
Lungenvolumen/-volumina 457–461
–Altersabhängigkeit 457
–maximales 454
–Messung 459
–Spirometerkurve 457
Lupus erythematodes 384
lusitrope Wirkung/Lusitropie
–positive 397
– – Sympathikus 411
lusitroper Effekt, negativer, Herzinsuffizienz 444
Lutealphase
–Inhibin A 658
–Menstruationszyklus 658
luteinisierendes Hormon s. LH
Luteinisierung, Granulosazellen, Progesteron 658
Luteinzellen, Ovarien 657
Luteolyse, Corpus luteum 658
Lutropin 710
17,20-Lyase 738
lymphatische Organe
–primäre 324
–sekundäre 382
lymphatisches System 381–383
Lymphgewebe, schleimhautassoziiertes 383
Lymphknoten
–Antigenpräsentation 382
–Aufbau 381
–Keimzentrum 383
–Kortex 382–383
–Lymphozyten 320
–Lymphozytenreifung 369
–Parakortex 382
–Primärfocus 382
–T-Lymphozyten, naive 381
–T-Zell-Region 382
–Zentroblasten 383
–Zentrozyten 383
Lymphknotenmark, Antigenpräsentation 382
Lymphknotensinusmakrophagen 348
Lymphkreislauf, Antigene 382
Lymphopenie, Cortisol 742
Lymphopoese **324–325**, 368–371
–Rezeptoren, defekte, ineffiziente 369
Lymphotakin-α (XCL1) 361
Lymphotakin-β (XCL2) 362
lymphozytäre Phase, Entzündung 358
Lymphozyten 317, 320
–s. a. B-Lymphozyten/-Zellen
–s. a. T-Lymphozyten/-Zellen
–Aktivierung, polyklonale 378–379
–Entwicklungsphasen 348
–naive 376
–Reifungsorte 369
–Rezeptoren, antigenspezifische 364–369
–Wege 381–382
Lyse, Komplementsystem 353
Lysin 605
–Aufnahme, tägliche 611
–Bedarf, altersabhängiger 607
Lysolecithin-Acyltransferase, Absorption 575
Lysosom 350
Lysozym 346
–Abwehrmechanismen, äußere 346
–Muraminidase 347
–Speichel 551
–Speicheldrüsen 551

M
M_1-Rezeptoren 689–690
M_3-Rezeptoren 689
M yosin-leichte-Ketten-Kinase (MLCK) 196
Macula
–densa 146, **496**
–lutea 81
–sacculi/utriculi 143
Maculadegeneration 87
Macula-densa-Mechanismus
–GFR, Autoregulation 491
–Nierendurchblutung 487
Macula-densa-Zellen 486
Maculaorgane 141–144
–Bau und Funktionsweise 143
–dynamische Funktion 143
–Haarzellen 142
–statische Funktion 143
Magen
–Altersveränderungen 786
–Cortisol 742
–elektrischer Rhythmus, basaler 548
–Entleerung 548
–Füllung 548
–interdigestive Phase 548
–Kontraktionen, peristaltische 548
–myoelektrischer Motorkomplex 548
–Parietalzellen, Leptin 762
–Prostaglandin I 552
Magen-Darm-Funktion
–Regulation 550–564
– – humorale 561–562
– – Sympathikus 561
Magen-Darm-Trakt 545–581
–Absorption 567–579
–Amine, biogene 560
–basaler elektrischer Rhythmus (BER) 560
–Elektrolytsekretion 550
–Enzymsekretion 550
–IgA 366
–Innervierung, extrinsische 546
– – neurovegetative 561
–Mikroorganismen 579
–Motilität 546

- Motorik 546–549
- - Altersveränderungen 786
- - Regulation 559–564
- Natrium-Transport, aktiver 569
- Neurotransmitter 560
- Parasympathikus 561
- Regulation, ZNS 561
- Transport, sekundär-aktiver 570
- Wassertransport 570

Magendrüsen
- Beleg-/Hauptzellen 552
- Bicarbonatsekretion 554
- Intrinsic-Faktor 553
- Muzine 554
- Nebenzellen 552
- Parietalzellen 552
- Säuresekretion 553
- Sekretionsfunktion 552
- Zelltypen, sekretorische 552

Magenentleerung
- humorale/neurale Faktoren 548
- Retropulsion 548

Magenepithel, Oberflächenzellen 553
Magengeschwür 554
- Cortisol 742

Magengrübchen 552
Magen(saft)sekretion 551–552, 554
- Bestandteile 551
- Dehnungsreize 563
- gastrale Phase 563
- Hunger 563
- intestinale Phase 563–564
- kephale Phase 151, 563
- Regulation 563

Magensekret, saures, Abwehrmechanismen, äußere 346
Magnesium
- Aufnahme/Ausscheidung 542
- Funktion 610
- Gehalt und Konzentration 540
- Mangel 542
- Referenzwerte 610
- Resorption, Glucagon 756
- - Parathyrin 514
- synaptische Übertragung 278
- Transport, Tubulussystem 503–504

Magnesiumhaushalt, Regulation 542
Magnetenzephalogramm (MEG) 260, *816*
Magnetfelder, EEG 254
magnetische Felder, Elektrosmog 21
Magnetresonanztomographie (MRT) 260–261, *817*
- funktionelle (fMRT, fMRI) 260–261, 276
- - Hirndurchblutung, Messung 45, *817*
- Schädel 261
- T1-, T2-Gewichtung 261

magnozelluläre Bahn 285
magnozelluläres System, Retina 113
- visuelles System 285

major basic protein, Wurmerkrankungen 376
Makroangiopathie, Diabetes mellitus 754
Makrogliazellen 2–3
α_2-Makroglobulin, Fibrinolysehemmung 341
Makromoleküle, Permeationsfähigkeit, Glomerulus 488
Makronährstoffe 608
- Endabbau, Mitochondrien 588
- Speicher 600
- Stoffwechsel 599
- Stoffwechselbrennwerte 598

Makrophagen 320, **347–348**, 374
- aktivierte 348
- Entwicklung 348
- Entzündung 357
- fixierte 348
- hyperaktivierte 348
- reaktive 348
- wandernde 348

Makrosomie 668
Malabsorption 612
- Blind-Loop-Syndrom 579

Malassimilation 576
Maldigestion 576, 612
Malleus 125, 128
Malnutrition, Cobalaminmangel 577
Malpighi-Körperchen 488
Malresorption, Chylomikronen 576
MALT (mucosa-associated lymphoid tissue) 381, **383**
Maltase 566
Maltose 566
Maltotriose 565–566
Mangan, Funktion/Referenzwerte 610
mannanbindendes Lektin (MBL) 352
Manometer, Augeninnendruckmessung *804*
manometrische Methode, Gasanalyse *812*
MAO (Monoaminooxidase) 691
March of Convulsion 283
Marey-Kapsel *809*
Mark
- Lymphknoten, Antigenpräsentation 382
- Nieren 481

Markscheiden 1–2
MASP1/MASP2 352
Massenbewegung, Kolon 550
Massenwirkungsgesetz 520
Masturbationsfrequenz, Testosteron 653
Mastzellen, Entzündung 355
Matching 275
Matrixproteine
- Knochen, Mineralisierung 168
- Osteoblasten 168

Maximalkraft 771
McArdle-Syndrom 186
MCH (mittleres korpuskuläres Hämoglobin), Blutbild, rotes 314
MCP-1 (CCL2) 361
MCP (Membran-Kofaktor-Protein bzw. CD46) 353
MCPG (α-Amino-4-Carboxy-α-Methylphenylessigsäure) 30
MC-R (Melanocortinrezeptoren) 740
MC1-Rezeptorbindung, ACTH 740
M-CSF 321, **324**, **360**
- Entzündung 357

MCV (mittleres korpuskuläres Volumen), Blutbild, rotes 314
mechanische Belastungen, Anpassung, Knochen 172
mechanoelektrische Transduktion, Haarzellen 129–130
Mechanorezeptoren 283
- Adaptation 54–55
- Antwortverhalten 53
- funktionelle Bedeutung 57–58
- Gelenkkapsel 58
- Haarzellen, Corti-Organ 126
- Haut 53–58
- - behaarte 53–54
- - unbehaarte 53–54
- Kreuzbänder 59
- Lokalisation 53
- Propriozeption 58
- Rezeptorpotenzial, Transformation 55
- Tiefensensibilität 59
- Transduktion 55
- viszerale 61

mechanosensible Afferenzen 61
mechanosensitive Sensoren 684
mechanosensorische Transduktion 55
Medikamente s. Pharmaka
mediotemporaler Kortex 283
mediterrane Ernährung 611–612
Medulla oblongata 52, 156
- Atemantrieb 472
- Chemorezeptoren 473
- Depressor-Areal 693
- Miktionszentrum 705
- Pressor-Areal 693
- propriozeptive Afferenzen 63
- Sympathikus, supraspinale Kontrolle 693
- ventrolaterale, rostrale 694

MEG (Magnetenzephalogramm) 260, *816*
Megakaryoblasten 325
Megakaryozyten 322, **325**
Mehrbedarf, Nährstoffe 609
Meissner-Körperchen 53
- Antwortverhalten 53
- funktionelle Bedeutung 58
- RA-Rezeptoren 54
- Vibrationsempfinden 56

Melanin 647
Melanocortinrezeptoren (MC-R) 740
Melanom, malignes 647
- ABCDE-Regel 647

Melanotropin 710
Melanozyten 644, 647
- UV-Schutz 647

melanozytenstimulierendes Hormon s. MSH
Melatonin 710
- Schlaf 266

Membranangriffskomplex (MAC) 351, 353
- Neisserien, Abwehr 354

Membran(en)
- basolaterale, Aminosäuren, Transport 575
- Nervenzellen 6
- postsynaptische 2
- - Acetylcholin 688
- präsynaptische 2

Membranfleck (Patch) 8
Membranfleck-Klemme *798*
Membrankanäle
- Ionenströme, Registrierung 8
- spannungsgesteuerte 14–15

Membran-Kofaktor-Protein (MCP bzw. CD46) 352
Membranpotenzial
- Ableitungen, intrazelluläre *798*
- Änderungen s. postsynaptische Potenziale
- EEG 254
- Gliazellen 41
- Haarzellen 129–130
- - äußere 131–132
- Herzmuskulatur 198
- Muskulatur, glatte 198
- Nervenzelle, Kaliumauswärtsstrom 8–9
- - Messung 9
- - Patch-Clamp-Technik 9
- Registrierung, intrazelluläre *798*
- Skelettmuskulatur 198
- Stromfluss, intra-/extrazellulärer 20

Membranrezeptoren 717
- enzymgekoppelte 719
- Hormone 717–718
- ionenkanalgekoppelte 720, **721**
- Knochenbildung 169
- Nervensystem, vegetatives 688
- Signaltransduktion, intrazelluläre 718
- Transportproteine 721

Membranschwelle, Aktionspotenzial, Nervenzelle 15
Menière-Krankheit 136, **149**
Menopause 654, 658, 786
Menstrualzyklus s. Menstruationszyklus
Menstruationszyklus 654–658
- Aktivin 658
- Dauer 654
- Endometriumhistologie 656
- Follikelphase 655
- FSH 655, 658
- Inhibin 658
- Körpertemperatur 628
- LH 656, 658
- Lutealphase 652, 658
- Östradiolproduktion, follikuläre 656
- Ovarhistologie 656
- Ovulationsphase 658
- Phasen 656
- Progesteron 652
- Schilddrüsenhormone 736

- Störungen, Cushing-Syndrom 743
mentale Belastung, Risiken 777–778
mentales Training 778
Merkel-Tastscheiben/-Zellen 53, 644
- Adaptation 54–55
- Antwortverhalten 53
- funktionelle Bedeutung 57–58
- SA-Rezeptoren 54
Merkel-Zell-Axon-Komplex 53
Merksystem, sensorisches System 3
Meromyosin 178
mesangiale Matrix, Glomerulus 489
Mesangiumzellen 348
- extraglomeruläre 486
- Glomerulus 489
Mesencephalon 52
Mesoderm 664, 666
- Derivate 666
- intermediäres, paraxiales bzw. prächordales 666
mesolimbisches System 300
- Emotionen 300–301
MET (metabolisches Äquivalent) 592, 618
- Energieumsatz 618
metabolisch aktive Masse, Körper 586
metabolische Rate
- Anapyrexie 637
- Wärmebildung 618
- Wärmeproduktion 618
metabolisches Syndrom, Adipositas, bauchbetonte 585
metabotrope Rezeptoren 30
metabotrope Wirkung, Nozizeptoren, Transduktion 71
Metamorphose, visköse, Thrombozytenaggregation 332
metaphase promoting factors 663
Metarhodopsin II 95
Met-Enkephalin 710, 740
Meteorismus 550
Methämoglobin 465, *812*
Methämoglobinreduktase 465
Methan, Stuhlgase 550
Methionin 605
- Aufnahme, tägliche 611
- Bedarf, altersabhängiger 607
Methoxyfluran, Hyperthermie, maligne 639
5-Methyl-tetrahydrofolat 577
Metopirontest 724, **741**
MHC-I 372
- Antigenpräsentation 372–373
- Aufbau 372
- fehlende, NK-Zellen, Aktivierung 363
- Körperzellen 372
- Präsentation 372
- Proteine, zytosolische, Abbau 372
MHC-II 372
- Antigenpräsentation 372
- antigenpräsentierende Zellen (APC) 372
- Aufbau 372
- invariante Kette 372
- Mikroorganismen, Aufnahme 372
- Schilddrüsenhormone 736
MHC (Major Histocompatibility Complex) 372–373
- Eigengeruch 163
- Transplantatabstoßung 378
MHC-dominierte Bindung, Transplantatabstoßung 378
MHC-Restriktion 372
- T-Zellen 371
Migräne 71
Migration, Entzündung 357
Mikroangiopathie
- Advanced-Glycosylation-Endproducts 754
- Diabetes mellitus 754
Mikrofonpotenzial 133–134
Mikrogliazellen 2–3, 348
Mikroklima, Wärmeisolation 618
Mikromilieu, Beeinflussung, Gliazellen 40–42
Mikronährstoffe 608
Mikroneurographie, Nozizeptoren, Erregung 70
Mikroorganismen
- Aufnahme, MHC-II 372
- Gastrointestinaltrakt 579
- intrazelluläre, Abwehr 362
Mikrosakkaden 115
Mikroskopie
- konfokale *818–819*
- Zwei-Photonen-konfokale *819–820*
Mikrovilli, Geschmacksknospen 152
Mikrozirkulation 414, **420–423**
- Arteriolen 420–421
- Aufbau und Aufgaben 420
- Durchblutungsregulation 421
- Filtration 421–423
- Filtrations-Reabsorptions-Bilanz 422
- Kapillaren 420–421
- Resorption 421–423
- Störungen 422–423
- Stoffaustausch 421
- Vasomotion 421
- Venolen 420–421
Miktion 703–705
- Detrusormuskel 705
- nervale Steuerung 705
- Willkürmotorik 703
Miktionsreflex, supraspinale Kontrolle 705
Miktionszentrum, pontines 705
Milbenkrätze 61
Milch-Alkali-Syndrom 610
Milchbildung/-fluss 725
- Calcitonin 762
- Oxytocin 731
- Prolactin 728–729
Milchgangsepithelien, Calciumgehalt 760
Milz, Lymphozyten 320
Milzsinusmakrophagen 348
Mineralhaushalt, Regulation 505
Mineralisierung
- Knochen 168
- Matrixproteine 168
- Osteoblasten 168
Mineralocorticosteroide 710, 713, 721, 737, **744–747**
- Cushing-Syndrom 743
- Hyperaldosteronismus 513
- Mangel, NNR-Insuffizienz 744
- Zona glomerulosa 737
Mineralstoffe 610–611
Miniaturendplattenpotenziale, Skelettmuskulatur 185
Minipille 658
Miosis 89
MIP-1α (CCL3) 361
Miserere 550
Mitochondrien 189
- ATP-Synthese 587–588
- Makronährstoffe, Endabbau 588
mitogene Wirkungen, GH/IGF-1 727
mitotisch aktive Zellen, Dünndarmkrypten 568
Mitralzellen
- Bulbus olfactorius 161
- Geruchszellen 161
Mittelauge, fiktives, Horopterkreis 109
Mitteldarm, Derivate 667
Mittelhirn, Sympathikus, supraspinale Kontrolle 693
Mittelohr 125
- Impedanzanpassung 125
- Knochen-/Luftleitung 125
- Schallweiterleitung 125
Mizellen 558–559
- Bildung 567
- gemischte 558–559
- Lipidverdauung 566
M-Linie, Skelettmuskulatur 176
MNSsU-System, Blutgruppen 328
Modiolus 126
modulierende Einflüsse, Kortex 285
molekularbiologische Verfahren *820*
Molsidomin 430
Molybdän, Funktion/Referenzwerte 610
Monatsspritzen, Empfängnisverhütung 658
monoaminerge Bahn, absteigende 78
Monoaminooxidase (MAO) 691
Monojodtyrosin(MJT-)TG 732
monokulares Gesichtsfeld 110
Monosaccharide 574
- Transport 574
- Zufuhrempfehlungen 611
monosynaptische Projektion
- Motoneurone, spinale 209
- Reflexe, spinale 217
monozytäre Phase, Entzündung 357
Monozyten 317, **320**, 348
- Entwicklungsphasen 348
Monozyten-Phagozyten-System (MPS) 316
- Stratum spinosum 645
Monozytopoese 324
Moosfaserkanal, Lernen, motorisches 249
Moosfasersystem
- Kleinhirn 243
- Purkinje-Zellen, Aktivierung 244
Morbus
- s. a. unter den Eigennamen bzw. Eponymen
- haemolyticus neonatorum 329
Morula 664–665
Motilin 712
- Nahrungsaufnahme 563
- Rezeptoren 549
- Wirkungsweise 562
Motilität, Magen-Darm-Trakt 546
Motivation, Emotionen 296
Motoaxon
- α-Motoaxon 183
- Vorderhornzelle 175
Motoneurone
- α-Motoneurone, Afferenzen 220–221
- - Aktivierung 216
- - Muskulatur, extrafusale 225
- - Renshaw-Hemmung 161
- - Renshaw-System 226
- β-Motoneurone 225
- γ-Motoneurone 215, **221**, 225
- - Aktivierung 216
- - Dezerebrierungsstarre 233
- - dynamische 215, 224
- - Längenrezeptoren 214, 221
- - - Empfindlichkeit 224
- - Muskeldehnungsreflex 224
- - Muskulatur, intrafusale 225
- - Renshaw-System 226
- - statische 215, 224
- Differenzsignal 224
- Erbrechen 704
- erregendes postsynaptisches Potenzial (EPSP) 219
- Hemmung, präsynaptische 226
- α-γ-Koaktivierung 224–225
- Rückwärtshemmung 226
- spinale, monosynaptische Projektionen 209
- - polysynaptische Projektionen 209
Motorik 203–206
- Bereitschaftspotenzial 204–205
- Bewegungsdurchführung 204
- Dünndarm 548–549
- Kolon 550
- Magen-Darm-Trakt 546–549
- - Regulation 559–564
- neuronale Systeme 204
- Ösophagus 546
- Temperaturregulation 634
motorische Aphasie 138, 290
motorische Areale
- außerhalb des motorischen Kortex 210–212
- supraspinale, Projektion 218
motorische Effekte, Reizung außerhalb Area 4 207
motorische Einheit, Skelettmuskulatur 175

motorische Endplatte, Transmitterfreisetzung 183
motorische Information, Verarbeitung, Kortex 288
motorische Störungen 204
motorischer Kortex 284
- Area 4 65
- Assoziationssysteme 207
- Atmungsbeeinflussung 471
- efferente Systeme 207
- Efferenzen 208
- kommissurale Systeme 207
- kortikale Efferenzen 208
- primärer 206–210, 283
- - Repräsentation, kontra- und bilaterale 206
- - somatotopischer Aufbau 206
- Projektionsmechanismen 208
- Projektionssysteme 207
- sensorische Reafferenz 210
- supplementärer 206, **211–212**
- - Bedeutung 211
motorisches Lernen 247
- Kleinhirn 248–249
motorisches Programm, Ausführung 283
motorisches System 3, 166–251
motorisches Verhalten
- Nozizeptoren, Erregung 76
- zielgerichtetes, Reflexe 213–218, 220
MPS s. Monozyten-Phagozyten-System
M-Rezeptoren 682
MRT s. Magnetresonanztomographie
MSH (melanozytenstimulierendes Hormon) 710, 712
- α-MSH 647, 713, 740
- β-MSH 713, 740
- γ-MSH 713, 740
- Aldosteron, Synthese 744
- Leptin 763
MSO (mediale superiore Olive) 134–135
MST (mediosuperiorer temporaler Kern), Augenbewegungen, Koordination 117
M-Streifen, Skelettmuskulatur 175
MT (mittlere temporale Region), Augenbewegungen, Koordination 117
Mucine s. Muzine
mucosa-associated lymphoid tissue s. MALT
Mucusproduktion, Strömungswiderstand 458
Müdigkeit
- Cushing-Syndrom 743
- Diabetes mellitus 754
- Hypothyreose 737
Müller-Lyer-Illusion 119
mukosaassoziiertes Lymphgewebe s. MALT
Mukoviszidose 461, 556, **624–625**
mukoziliärer Transport 461
Multi-Infarkt-Demenz, Alter 788
Multimorbidität, Alter 790
Multiorganversagen, Schock, hypovolämischer 442
Multiple Sklerose (MS) 23–25
- Autoimmunkrankheiten 384
- Hyposmie 163
- VEP 114
Multi-Unit-Muscles 196
Mund-zu-Mund-Beatmung 456
MUPs (major urinary proteins), Eigengeruch 163
Muraminidase, Lysozym 347
Muramyldipeptide, Fieber 639
Musculus(-i)
- arrector pili 644
- arytenoidei 138
- cricoarytenoideus lateralis 138
- - posterior (Postikus) 138
- levator veli palatini 125
- obliquus inferior/superior 115–116
- rectus femoris, Neurogramm 250
- - inferior 81, 115–116
- - lateralis 115–116, 146
- - medialis 115–116, 146
- - superior 81, 115–116
- sartorius, Neurogramm 250
- semimembranosus/semitendinosus, Neurogramm 250
- sphincter urethrae 706
- tensor tympani 125
- vocalis 138
Musik, emotionale Verarbeitung 295
Muskarin, parasympathische Übertragung 689
muskarinerge Übertragung
- postganglionäre, Acetylcholin 690
- - Acetylcholinesterase 690
- - Adenylatcyclase 690
- - Phosphodiesterase 690
muskarinische ACh-Rezeptoren 183
Muskarinrezeptoren
- Einflussmöglichkeiten 689
- parasympathische Übertragung 689
- Subtypen 689
Muskelanspannungston 412
Muskelarbeit
- anaerobe 770–771
- Azidose 194
- Blutdruck 699
- Blutumverteilung 699
- Energiestoffwechsel 193
- Herzminutenvolumen 700
- Herzsympathikus 699
- Kalium 194
- Kontraktion 193
- mechanische, Wirkungsgrad 618
- Milchsäurefreisetzung 194
- Sauerstoff 193
- Strömungswiderstand, Muskelgefäße 699
- Wärmeproduktion 194
Muskelarteriolen, β_2-Rezeptoren 700
Muskeldehnungsreflex 220–223
- Empfindlichkeit 224
- Hemmung, reziproke 221
- γ-Innervation/-Motoneurone 224
- Muskellänge, Stabilisierung 222
- neuronale Verschaltung 222
- phasische/tonische Komponente 222
- Rezeptorempfindlichkeit 224
- Verschaltung 221
Muskeldurchblutung, körperliche Arbeit 437
Muskeldystrophie 184
- Typ Duchenne 186
Muskelermüdung 195
Muskelfasern
- extrafusale 214
- intrafusale 214
- - γ-Motoneurone 225
- Typen 188–189
Muskelhypertrophie
- ATP-Abbau 775
- Bodybuilding/Krafttraining 775
Muskelkater 195
Muskelkontraktion
- auxotonische 190
- Calcium 194
- EMG 187
- Formen 189
- isometrische 190, 192
- isotonische 190
- - Querbrückenzyklen 193
- Muskelarbeit 193
- Muskulatur, glatte 196
- Rezeptoraktivierung 224
- Skelettmuskulatur 179, 182, 190
- Sympathikus 410
Muskelkrämpfe, Hyperaldosteronismus 513
Muskellähmungen s. Lähmungen
Muskellänge
- Golgi-Sehnenorgane 217
- Skelettmuskelfasern 190
Muskelmechanik 190
- Muskulatur, glatte 196
- Skelettmuskelfasern 190
Muskelrelaxanzien
- depolarisierende, Typ Eserin, Neostigmin bzw. Succinylcholin 184
- Hyperthermie, maligne 639
- nichtdepolarisierende, Typ Curare 184
Muskelrezeptoren 58
- Reflexe 214–216
Muskelschmerzen durch IL-1 355
Muskelschwäche, Diabetes mellitus 754
Muskelspannung, Golgi-Sehnenorgane 217
Muskelspastik 234
Muskelspindelafferenzen, Reflexsystem 220–227
Muskelspindeln (MSP) 58, **214**
- Längenrezeptoren 217, 221
Muskeltonus
- EMG 187
- Kontrolle, Spinozerebellum 247
- Schlaf 263
Muskelveränderungen 195
Muskelverkürzung, Längenrezeptoren 215
Muskelzellen, Insulin 751
Muskelzuckung s. Muskelkontraktion
Muskulatur 174–199
- Aktionspotenzial 185
- Elektrodiagnostik 187–188
- Energiehaushalt 193–194
- extrafusale, α-Motoneurone 225
- glatte 174, **195–199**
- - Aktionspotenzial 197
- - ATPase-Aktivität 196
- - Aufbau 195
- - Calciumfreisetzung 197
- - Charakteristika 175
- - elektromechanische Kopplung 199
- - Erregungsfrequenz 197
- - Funktionsstörungen 201
- - Kontraktionskraft 196–198
- - Kraftentwicklung 198
- - Membranpotenzial 198
- - Muskelmechanik 196
- - Relaxation 200
- - Signalwege 459
- Glykolyse, anaerobe 193
- Hyperplasie 195
- Hypertrophie 195
- Pathophysiologie 184
- Phosphorylierung, oxidative 193
- quergestreifte s. Skelettmuskelfasern/-muskulatur
- Training, aerobes 776
- Veränderungen, physiologische 195
Mustererkennung, Gedächtnis 272
Mutismus, akinetischer 303
Mutterkuchen s. Plazenta
Muzine 346
- Abwehrmechanismen, äußere 346
- Brunner-Drüsen 559
- Dickdarmdrüsen 551
- Dünndarmdrüsen 551
- Magendrüsen 551, 554
- Magensaft 551
- Nebenzellen, Magen 552
- Ösophagus 551
- Sekretion, Magendrüsen 554
- Speichel 551
Myasthenia gravis 184, **186**
- Autoimmunkrankheiten 384
Mydriasis 89
Myelinisierung, Axone 1
Myeloperoxidase 350
Myelopoese
- Förderung, TNFα 355
- im Knochenmark, Entzündungsmediatoren 354
Myelose, funikuläre, Vitamin-B_2-Mangel 609
myoelektrischer Motorkomplex (MMC)
- Abwehrmechanismen, äußere 346
- Erythromycinwirkung 549
- Magen-Darm-Trakt 548–549, **560**
Myofibrillen/-filamente, Skelettmuskulatur 175–176

myogene Reaktion, Durchblutungsregulation 431
myogene Störungen, EMG 187
Myoglobin 189
–Sauerstoffbindung 468
Myoglobinämie, Hyperthermie, maligne 639
Myo-Inositol, Diabetes mellitus 754
Myokard s. Arbeitsmyokard bzw. Herzmuskel(zelle)
Myokardinfarkt s. Herzinfarkt
Myokarditis, Herzinsuffizienz 444
Myoklonien, Hypothyreose 737
Myomesin, Skelettmuskulatur 176, 178–179
Myopathie
–EMG 188
–Urämietoxine 515
Myopie 84, 86–87, *802–803*
–Akkommodationsbreite 84
–Diabetes mellitus 754
Myosin 392
–ATPase-Aktivität 178
–Gesamtkörpereiweiß 605
–Skelettmuskulatur 176, 178
Myosin 7a (Myo7a), Mutationen
–Schwerhörigkeit, nichtsyndromische 131
–Usher-Syndrom 131
Myosin-Aktin-Interaktion/-Querbrücken 181
–Skelettmuskulatur 179
Myosin-ATPase 182
–Hyperthermie, maligne 639
Myosinfilamente, Skelettmuskulatur 177–178
Myosin-Heavy-Chain II (MHC-II), Schilddrüsenhormone 736
Myosinköpfe/-schwänze, Skelettmuskulatur 177
Myosin-leichte-Ketten-Kinase, Calcium-Calmodulin-Komplex 200
Myotonia congenita 184, **186**
Myxödem, Hypothyreose 736
M-Zellen, Peyer-Plaques 383, 580
M-Zone, Skelettmuskulatur 176

N
Nabelarterien 671
Nabelschnur 671
Nabelvene 671
Nachbilder 106
Nachgeburtsphase 673–674
Nachlast (Afterload) 409–410
Nachpotenzial
–depolarisierendes 16
–hyperpolarisierendes 16
–Nervenzelle 16
Nachsprechaphasie 292
Nachtarbeit 268
–Schlaf 268
Nachtblindheit 95
–Hypothyreose 736
–Vitamin-A-Mangel 95, 609
Nackenreflex, tonischer 232
–asymmetrischer 232
Nadelelektroden
–EMG 186
–Muskelaktionspotenziale, Ableitung 185
NADH 587
NADPH, Erythrozyten 316
NADPH-Oxidase
–Granulozyten, neutrophile 320
–Phagozyten 350
Nährstoffe 608
–Absorption 574–579
–Bedarf 608–611
–essenzielle 608
–Mehrbedarf 609
–Speicherbedarf 609
–Zufuhr, Referenzwerte 608, 611
Nahakkommodation 85
Naheinstellreaktion 116
Nahpunkt, Auge, Bestimmung *802*
Nahreaktion 89–90
–Bahn 89
Nahrung
–Brennwert 600
–Energiegehalt 600
Nahrungsaufnahme 546–547
–Ghrelin 563
–Insulinsekretion 750
–Motilin 563
–Nervensystem, vegetatives 701–703
–Wärmebildung 619
Nahrungskarenz, Energieverbrauch 598
Nahrungsproteine
–Abbau 606
–Aminosäuremuster 606
Narkolepsie 266
–Orexinmangel 266
Narkose/Narkotika 78
–Doping 779
–Schmerzaktivierung 697
Nasallaute 139
nasal-trigeminales System 162
Nase, Altersveränderungen 784
Nasenhöhle 158–159
Nasenloch 159
Nasenmuschel, mittlere, obere bzw. untere 159
Nasenschleimhaut 158
Nasopharynx 158
National Cholesterol Education Programme (NCEP) 604
Natrium
–Absorption, Kolon 573
–Ausscheidung, Altersveränderungen 785
– – ANP 536
–Blutplasma 44
–Funktion 610
–Gehalt und Konzentration 540
–Ionenkonzentration 8
–Konzentration 11
–Liquor cerebrospinalis 44
–Referenzwerte 610
–Sympathikusaktivierung 396
–Vagusaktivierung 396
Natrium-abhängiges Transportsystem, Substratspezifität 506
Natriumbicarbonat, Hyperthermie, maligne 639
Natrium-Calcium-Austauscher, Skelettmuskelrelaxation 182
Natriumchlorid 6
–Absorption, Kolon 571
–Harnkonzentrierung 498
–Kontrolle, Sammelrohr 497
–Konzentration, Nierendurchblutung 485
–Mangel, Reninausschüttung 744
–Resorption 571
– – Glucagon 756
– – Primärspeichel 551
– – reduzierte 573
–Sekretion 573
Natriumchlorid-Transport
–Kolon 571
–tubulärer 494
Natriumchlorid-Transporter, mukoziliärer 461
Natriumcitrat, Gerinnungshemmung 339
Natriumeinstrom, Aktionspotenzial, Nervenzelle 15–16
Natriumglutamat 151
Natriumionen, Ladung, positive 6
Natrium-Jodid-Symporter 732
Natrium-Kalium-ATPase 510, 570
–Aldosteron 746
–Blut-Liquor-Schranke 44
–Herzmuskelzelle 392
–Schilddrüsenhormone 736
Natrium-Kalium-Chlorid-Kotransporter, Insulin 752
Natrium-Kalium-Pumpe
–Elektrogenität 7
–Energiebereitstellung 6
–Ionenverfügbarkeit 524–525
–Ruhemembranpotenzial, Nervenzellen 6–7
Natriumkanäle
–Aktivierung 18
–epitheliale 461
–Herzmuskelzelle 390
–Öffnung, Aktionspotenzial, Nervenzelle 15
–Salzhunger 156
–spannungsabhängige, Skelettmuskulatur 185
Natrium-Kanalblocker 500–501
Natriumoxalat, Gerinnungshemmung 339
Natrium-Phosphat-Kotransporter, Tubulussystem 504
Natriumpumpe, Hemmung, Ouabain 571
Natriumresorption
–Kochsalzmangel 536
–Nierenschäden 536
–Prolactin 728
–Tubulussystem, Regulation 502
–Urodilatin 748
Natriumsalz 151
Natriumtransport
–Blutbahn 493
–Dünndarm 571
–Magen-Darm-Trakt 570
–Nieren 495
–parazellulärer Weg, Nephron, proximales 493
–transzellulärer Weg, Nephron, proximales 493–494
–Tubulussystem 501
Natrium-Transporter 570
Natriumverlust, NNR-Insuffizienz 744
Natrium-Wasserstoff-Austauschsystem, Natriumtransport, Dünndarm 571
Natriurese, ANP 748
natriuretische Peptide 747–748
–Blutdruckregulation 434, **436**
–Flüssigkeitsvolumen, extrazelluläres 436
–GC-Membranrezeptoren 748
–Natriumresorption 502
Natürliche-Killer-Zellen s. NK-Zellen
Nausea 703–704
NCEP (National Cholesterol Education Programme) 604
Nebenhodenbiopsien 661
Nebenhodenkopf
–α-Glucosidase 660
–Glycerophosphocholin 660
–L-Carnitin 660
–Protein P34H 660
Nebennieren
–Cholesterintransport 738
–Gefäßversorgung 738
–Hormone 710–711
Nebennierenmark (NNM) 737
–Efferenzen, sympathische 694
–Nervensystem, sympathisches 684
–Noradrenalin 684, 690
–Phenyl-ethanolamin-N-methyltransferase 738
Nebennierenrinde (NNR) 737
–Hormone 737–739
–Unterfunktion 743
Nebennierenrindenadenom, Proteinsynthese 605
Nebennierenrindeninsuffizienz
–ACTH-Mangel 725
–Hypophysenerkrankung 743–744
–primäre/sekundäre 743–744
Nebenschilddrüse, Hormone 710
Nebenzellen 552
–Magen(drüsen), Muzine/Proteine 552
Nebulin, Skelettmuskulatur 176, 178
negativ chronotrope Wirkung, Parasympathikus 395–396
negativ dromotrope Wirkung, Parasympathikus 396
negativ inotrope Wirkung, Parasympathikus 395
negativ lusitroper Effekt, Herzinsuffizienz 444
negative Nachbilder 106
Neglect-Syndrom 212
Nehb-Ableitung, EKG 403–404
–Hinterwandinfarkt 403

Neisserien, Abwehr, Membranangriffskomplex (MAC) 354
Nekrose 326, **794**
Neokortex 281–282
Neostigmin 184
– Darmatonie 561
– neuromuskuläre Erregungsübertragung, Blockade 184
Neozerebellum 247
Nephrokalzinose/-lithiasis, Hyperparathyreoidismus, primärer 759
Nephron 481, 492–493
– distales 493, 496–497
– – Kinine 510–511
– Funktionen 493
– Ionentransport 502
– kortikales 481
– medulläres 481
– proximales 493–496
– – Harnkonzentrierung 498
– – Natriumtransport 493–494
Nephropathie, diabetische 754
nephrotisches Syndrom
– Ödeme 423
– Reninaktivierung 747
Nernst-Gleichung 10
Nerve Growth Factor s. NGF
Nerven, Erregung, ektope 72
Nervenendigungen, periphere, Nozizeptoren 69
Nervenfasern 1
– Erlanger-Gasser-Klassifikation 27
– Lloyd-Hunt-Klassifikation 27
– Ruhemembranpotenzial 5–13
– sensorische (afferente) 26
– somatomotorische 26
– Stofftransport 27–28
– Transport, intraaxonaler 27–28
– vegetative (efferente) 26
Nervenleitgeschwindigkeit, Messung 71
Nervenleitungsgeschwindigkeit 1, 26–27
– Axone, myelinisierte 72
– Bestimmung 20–21
Nervensystem
– Aufbau 1
– autonomes 681
– – Neurotransmitter 686
– integrative Funktionen 253–303
– parasympathisches 683
– peripheres (PNS) 1
– – somatosensible Afferenzen 62
– sympathisches 683
– – Interaktion 703
– – Nebennierenmark 684
– vegetatives 679–708
– – endogene Rhythmen 696
– – Entwicklung 684
– – Hypothalamus 685
– – Kontrolle 695
– – limbisches System 685, 695
– – Membranrezeptoren 688
– – Nahrungsaufnahme 701–703
– – Neurotransmitter 685–686
– – Pharmaka 686
– – Physiologie 680–696, 732
– – supramedulläre Einflüsse 694–695
– – Verdauung 701–703
– – Zielorgane 680
– Wechselwirkung mit der Umwelt 3
– zelluläre Strukturen 2
– zentrales s. ZNS
Nervenverletzungen 73
Nervenzelle(n) 1
– s. a. Neurone
– Ableitung, bipolare 25
– – unipolare 25
– Aktionspotenzial 13–22
– – mono-/diphasisches 25
– Antwort, lokale 22
– Depolarisation 15
– Erregung, lokale 21–22
– Erregungsausbreitung 36–40
– Erregungsauslösung 19
– Erregungsleitung 23–28
– Erregungsübertragung 28–36
– Membranpotenzial, Messung 9
– – Veränderung, Kaliumpermeabilität 12
– Nachpotenziale 16
– Reize 19
– Reizung 21
– Reizzeit-Stromstärke-Beziehung 21
– Ruhemembranpotenzial, Änderungen 11–13
– Stromapplikation, extrazelluläre 20
Nervenzellmembran
– Elektrolyte 6, 13
– Ionenkanäle 8
– Permeabilität 8
– Struktur 6
Nerv-Muskel-Systeme, Kraft/Schnelligkeit 771
Nervosität, Hyperthyreose 737
Nervus(-i)
– abducens [VI] 115, 145
– – Augenbewegungen, Koordination 117
– cardiaci 395, 683
– ciliares 89
– facialis [VII] 152, 156
– glossopharyngeus [IX] 152, 156
– hypogastricus 705
– laryngeus recurrens 138
– – superior 546
– lingualis 156
– oculomotorius [III] 145
– – Augenbewegungen, Koordination 117
– olfactorius [I] 162
– opticus [II] **89**, 110
– petrosus major 156
– pudendus 703, 705
– splanchnici 683
– – lumbales 705
– – pelvici 683, 703, 705
– trochlearis [IV] 115, 145
– – Augenbewegungen, Koordination 117
– vagus [X] 153, 156, 395
– – s. a. Parasympathikus
– – Erbrechen 704
– vestibularis 142, 146
– vestibulocochlearis [VIII] 142
Nesidioblastose, Hyperinsulinämie 755
NET (Normal-Effektivtemperatur) 634
Nettoauswärtsstrom, Kalium 9
Netzhaut 81
– Aufbau 92–93
– Erkrankungen (erbliche) 95
– Erregung 96
– Fotorezeptoren 92
– Ganglienzellen, Antwortverhalten/Verschaltung 98
– – farbantagonistische, Verschaltung 100
– magnozelluläres System 113
– neuronale Verschaltung 93
– Neurone, farbkodierende 99
– – helligkeitskodierende 99–100
– parvozelluläres System 113
– Photorezeptoren 81
– Rechenwerk 98
– rezeptive Felder 98–99
– Signalverarbeitung 92–100
– Stäbchenmechanismus 98
– Übertragungseigenschaften, zeitliche 107
– Wahrnehmungseigenschaften 106–109
– Zapfenmechanismus 98
Neugeborene
– Atemnotsyndrom 456
– Hypothyreose 735
– Kreislauf 674
– Lungenkreislauf 674
– Organfunktion, Veränderung 674
– Reifezeichen 672
– Temperaturregulation 633
– Thermoregulation 648
– Umstellungen 674
– Wärmeregulation 674
Neuralrinne 666
Neuralrohr 664
– Derivate 666
Neuralrohrdefekt, Folsäuremangel 609
Neuroektoderm, Derivate 666
neuroendokrine Interaktion, hormoneller Regelkreis 716
neurogene Entzündung 71
neurohumorale Reaktionen, Emotionen 297–298
neurohumorale Reflexe, Kreislaufanpassung 437
Neurohypophyse 722–723
– Hormone 728–732
– Stimulationstests 725
Neurokinin-1 (NK1) 74
Neuroleptika, Hypothermie 635
Neuroleptika-induziertes Syndrom, malignes (MNS) 639
neurologische Erkrankungen
– Hemisphärenunterschiede 294
– Vitamin-B_6-Mangel 609
Neuromodulatoren 687
– Neuropeptide 686–687
neuromuskuläre Endplatte 2, **183–184**
– Acetylcholinrezeptoren, nikotinempfindliche 688
neuromuskuläre Endplatten 2
neuromuskuläre Erregungsübertragung
– Blockade, prä-/postsynaptische, (ir)reversible 183–185
– Hyperthyreose 737
neuromuskuläre Relaxation 183
neuromuskuläre Übererregbarkeit, Calciummangel 610
neuronale Elemente, langgestreckte, Erregungsauslösung 19–21
neuronale Information, Verarbeitung, Kleinhirn 244
neuronale Mechanismen, Erbrechen 703–704
neuronale Regelkreise, Stellglieder, Blutdruckregulation 434
neuronale Schaltungen, Kurzzeitgedächtnis 40
neuronale Systeme, Motorik 204
neuronale Übererregbarkeit 18
neuronale Verschaltung
– Muskeldehnungsreflex 222
– Netzhaut 93
Neurone
– s. a. Nervenzelle(n)
– adrenerge, Schlaf 266
– Aktivierung, Atmung 471
– auditorische, primäre, Haarzellen, innere 132
– cholinerge, Schlaf 266
– Erregungsausbreitung 36–40
– farbkodierende, Netzhaut 99–100
– Ganglien, vegetative 684
– helligkeitskodierende, Netzhaut 99–100
– inhibitorische, GABAerge 237, 240
– inspiratorische 471
– – Atemrhythmus 471
– kortikale, Aktivierung 209
– kreislaufsteuernde, Blutdruckregulation 434
– medulläre 694
– nozizeptive 74
– – Hemmung, Opioidrezeptoren 74
– – Synapsen 74
– postganglionäre 680
– – Neurotransmitter 686
– – sympathische 684
– – Varikositäten 686
– präganglionäre 680
– – Neurotransmitter 685
– respiratorische 434
– – Atmung 471
– – Hirnstamm 471
– sensorische, olfaktorische 158

- synaptische Verbindungen, Informationsspeicherung 277
Neuropathie
- autonome 699
- diabetische 73, 754
- EMG 188
- Juckreiz 61
neuropathische Schmerzen 72–73
Neuropeptid Y (NPY) 687
- Energiebilanz 593
- Insulin 594
- Leptin 594, 763
Neuropeptide **686–687**, 712
- Nervensystem, autonomes 686
- neuromodulatorische Wirkung 686–687
Neurophysiologie, Sehbahn, zentrale 110–115
neurosekretorische Zellen 716
Neurotensin **564**, 712
Neurotransmitter
- Atemwege, kleine 459
- Herzfrequenz 393
- Magen-Darm-Trakt 560
- motorische Endplatte 183
- Nervensystem, autonomes/vegetatives 685–686
- Neurone, prä-/postganglionäre 686
- Nozizeption 74
- Oxytocin 732
- Parasympathikus 686
- Sympathikus 686
- Synapse, nozizeptive 75
neurovaskuläre Synkope 700
Neurulation 664
Neutralisation, Antikörper 378
Neutralzone, thermische 616
neutrophile Phase, Entzündung 357
Newton-Reibungsgesetz 417, **418**
Newton-Strömungsflüssigkeit, homogene 417
NFκB 349
NGF (Nerve Growth Factor) 684
- Juckreiz 61
- Rezeptor, Mutationen, Schmerzunempfindlichkeit, angeborene 69
- Rezeptor-Tyrosin-Kinasen 720
Niacin 609
nichtadrenerger, nichtcholinerger (NANC-)Mechanismus, Ösophagustonus 547
Nicht-Bicarbonat-Puffer (NBP) 521
- Auswirkung 522
Nichtopioid-Analgetika, Schmerztherapie 77
nichtoptische Abtastverfahren *818*
Nidation 664
NIDDM (Non-Insulin-dependent Diabetes mellitus) 753
Niederdrucksystem 414, **423–426**
- Bestandteile 423
- Blutdruck, statischer 423
- Dehnungsrezeptoren 433
- Diastole 415
- Füllungsdruck, mittlerer 423
- Hämodynamik 423
- Lungenkreislauf 439
- Volumensensoren 535
Nieren 479–517
- Altersveränderungen 785
- Ammoniakausscheidung 525–526
- Ammoniumausscheidung 505
- Angiotensin 480
- Anionen, organische, Transport 509–510
- Aufbau 482
- Aufgaben 480–481
- Ausscheidungsfunktion 480
- Autakoide 480
- Autoregulation 514
- Azidifizierung 505
- basolaterales Aufnahmesystem, Funktion 510
- Bicarbonatausscheidung 525
- Bicarbonatresorption 524
- Blutfluss 483
- Cortisol 742
- 1,25-Dihydroxycholecalciferol 480, **511**
- Elektrolythaushalt 480
- endokrine Funktionen 480, **510–512**
- Erythropoetin 480
- Feinbau 481
- Filtration 483, 488
- Filtratvolumen 480
- Gefäßsysteme 481–482
- Gegenstromdiffusion 481
- Gegenstromkonzentrierungsmechanismus 498
- Glucosetransport 506–507
- Harnsäuretransport 509
- Harnstofftransport 508–509
- Hormone 711
  - systemisch zirkulierende 511
- Kapillaren 481
- Kationen, organische, Transport 509–510
- Kompensationsfähigkeit 492
- Kontrollaufgaben 480
- Oligopeptide, Transport 508
- osmotische Gradienten, ADH 730–731
- Oxalsäuretransport 509
- Perfusion 489
- Plasmafluss 483
- Proteine, Bindung 488
  - Transport 508
- Protonenausscheidung 506
- Regulationsfunktionen 480
- Reninfreisetzung 514
- Säureausscheidung 523
- Säure-Basen-Haushalt 480
  - Regulation 524
- Sauerstoffpartialdruck 481
- Sauerstoffverbrauch 481, 495
- Stickstoffstoffwechsel 480
- Strukturelemente 481
- Tubulussystem 492–510
- vegetative Innervation 514–515
- Vitamin D_3 480
- Wasserhaushalt 480
- Wasserresorption, ADH 730
- Wasserstoffionen-Sekretion 524
- Widerstandsgefäße 483
- zonaler Aufbau 481
Nierenarterienstenose 428
- Hypertonie, arterielle 445
- Reninaktivierung 747
Nierenbecken 482
Nierendurchblutung 481–488
- Autoregulation 484–488
- Bayliss-Effekt 485
- Creatinin-/Inulin-Clearance 484
- Dopamin 487
- Macula-densa-Mechanismus 487
- Messung 484
- PAH-Clearance 484
- Regulation 484–488
- Renin-Angiotensin-System 485
- Renin(freisetzung) 485, 745
- Strömungswiderstände 483
- tubuloglomeruläre Rückkopplung 487
- vasoaktive Substanzen 484
Nierenerkrankungen
- chronische, Parathyrin 514
  - Reninaktivierung 747
- Juckreiz 61
Nierenfehlbildungen, Oligohydramnion 669
Nierenfunktion
- ADH 513
- Adrenalin 514
- Aldosteron 512
- ANP 513
- Calcitonin 514
- Glucagon 514
- Glucocorticoide 514
- Kochsalzmangel 536
- Parathyrin 514
- Schilddrüsenhormone 514, 736
- Steuerung 512–515
  - Hormone 512–514
Nierengefäße
- Druck(abfall) 483
- Strömungswiderstände 483–484
Niereninsuffizienz
- s. a. Nierenversagen
- Calciferol 761
- chronische 515
- Harnstoffkonzentration 600
- Hyperhydratation, isotone 543
- Hyperkaliämie 538
- Hyperparathyreoidismus, sekundärer 759
- Kartoffel-Ei-Diät 611
- Volumenexpansion 515
Nierenkanälchen 481
Nierenkörperchen 481, 488
Nierenkolik 201
Nierenmark 481
- Durchblutung 487
- Hyperosmolarität 499
- Prostaglandine 510
Nierenparenchymveränderungen, Altersveränderungen 785
Nierenrinde 481
- Gegenstromprinzip, Komponenten 499
Nierenschäden, Natriumresorption 536
Nierenschwelle, Glucose 601
Nierensteine 499
Nierentransport, Basen/Säuren, organische 509
Nierenversagen
- s. a. Niereninsuffizienz
- akutes 515
  - ischämisches 487–488
  - Schock, hypovolämischer 442
- chronisches, Calcitriol 761
- Hyperhydratation, hypotone 543
Nikotin
- s. a. Rauchen
- ADH-Sekretion 730
- Plazentainsuffizienz 668
nikotinische ACh-Rezeptoren **183**, 688
nikotinische Rezeptoren 688
Nikotinsäure(amid), Transport im Darm 577
Nissl-Färbung, Betz-Riesenpyramidenzellen 282
Nitrat(e) 201
- NA^+/J^--Symporter 734
Nitroglycerin 430
NK-Zellen 317, 320, **324**, **363–364**
- Aktivierung, MHC-I-Moleküle, fehlende 363
- Einordnung 363
- Funktionen 363
- Graft-versus-Host-Disease 363
- zytotoxische Mechanismen 363–364
- Zytotoxizität, antikörperunabhängige 363
NK-Zell-Rezeptoren **363**
NMDA-Rezeptoren 30, 33
- Glutamat 74, 278
- nozizeptive Neurone 74
NO (Stickstoffmonoxid) 200, 720
- Anapyrexie 637
- Apoptose 793
- cGMP-Konzentration 430
- Durchblutungsregulation 429
- Hirndurchblutung 46
- Koronardurchblutung 413
- Magen-Darm-Motorik 560–561
- Ösophagustonus 547
- Proteinkinase G 430
- Wirkungsmechanismus 430
NO-Donatoren, koronare Herzkrankheit 430
Nodulus 145
Non-Insulin-dependent Diabetes mellitus (NIDDM) 753
Nonius-Sehschärfe 104
Non-REM-Schlaf s. NREM-Schlaf
non-responsiveness, Hirntod 791

Non-Suppressible-Insuline-Like-Activity (NSILA) 726
Noradrenalin 682, 686, **690**, 711, 713
- Aldosteron, Synthese 744
- A5-Neuronengruppe 693
- ARAS 285
- Bahnung 691
- Durchblutungsregulation 427–428
- Energieaufnahme/-verbrauch 594
- Freisetzung 690
- Gliazellen, Transmitter 42
- Glucagon 756
- Herztätigkeit 395
- Insulinsekretion 750
- Koronardurchblutung 413
- Magen-Darm-Motorik 560
- Nebennierenmark 684, 690
- Nervensystem, autonomes 686
- postganglionäre Fasern 690
- Regulation 691
- Schock, hypovolämischer 443
- Sympathikus 395
  - supraspinale Kontrolle 693
- Wiederaufnahme 690

Normal-Effektivtemperatur (NET) 634
Normalsichtigkeit 85
Normopolarisation **11**, 12
Northern-Blot *820*
NO-Synthetase (NOS) 720
- Phagozyten, aktivierte 350

Notochorda, Derivate 666
noxische Reize, Nozizeptoren, Membranpotenzialänderung 72
Nozizeption 51, 68–80, 283
- s. a. Schmerzen
- Afferenzen 68–70
  - Umschaltung 73
- Bahnen 52–53
  - aufsteigende 75–76
- Efferenzen 71
- Hemmung, deszendierende 77
- Hinterhorn, spinales 73
- Neurotransmitter 74
- Organisation, spinale 73
  - zentrale 75–77
- spinale Organisation 74–75
- Synapsen 74
- vegetative Reaktionen 76
- Vorderseitenstrang 52

nozizeptive Information, Konduktion 72–73
nozizeptive Neurone
- Glutamat 74
- Neurotransmitter 74
- NMDA-Rezeptoren 74
- Opioidpeptide, körpereigene 74
- Substanz P 74

nozizeptive Reize, Sensibilisierung, zentrale 75
nozizeptive Schmerzen 70
Nozizeptoren 68–70
- Afferenzen 71
  - somatische 72
  - viszerale 72
- Aktivierung, Bradykinin 69
  - PGE_2, PKA bzw. PKC 69
- Blutdruckregulation 434
- Efferenzen 71
- Empfindlichkeit, Steigerung 71
- Erregung 70, 74
  - Mikroneurographie 70
  - motorisches Verhalten 76
- Fluchtverhalten 213
- funktionelle Eigenschaften 69
- Glutamat 74
- Hemmung, Opioidrezeptoren 74
- ionotrope Wirkung 70
- Membranpotenzialänderung, Entzündungsmediatoren 72
  - noxische Reize 72
- Nervenendigungen, periphere 69
- Plastizität 71, 74
- Reizaufnahme/-weiterleitung 68–73
- Sensibilisierung 69
  - sympathische 697
- stumme 70
- Substanz P 74
- Transduktion 69–71
- viszerale 69–70
  - Gallenkolik 70
- Vorkommen 69

NREM-Schlaf 263–264, **696**
- Atmungsparameter 474

NSILA (Non-Suppressible-Insulin-Like-Activity) 726
Nuclear-Bag-Faser 214
Nuclear-Chain-Faser 214
Nucleus(-i)
- ambiguus 471, 694
  - Emotionen 300
- arcuatus, Geschmackswahrnehmung 155
- basalis/basolateralis thalami, Emotionen 300
- caudatus 234
- centralis thalami, Emotionen 300
  - physiologische Effekte, koordinierte 300
- centromedianus thalami 64, 235
- cochlearis (NC) 134
  - dorsalis/ventralis 134
- cuneatus 52
  - propriozeptive Afferenzen 63
- dorsalis n. vagi, Erbrechen 704
- dorsomedialis thalami 64
  - Emotionen 300
- fastigii 247
  - Ausgangskerne 246
- gracilis 52
  - propriozeptive Afferenzen 63
- interpositus 247
  - Ausgangskerne 246
- lateralis (Oliva superior) 134
  - posterior 64
  - thalami, Emotionen 300
- lemnisci lateralis 134
- medialis (Oliva superior) 134
  - thalami, Emotionen 300
- n. oculomotorii (Edinger-Westphal-Kern) 89
- olfactorius anterior, Geruchsbahnen 161
- parabrachialis, Emotionen 300
- paraventricularis hypothalami, Emotionen 300
- posterior 64
- raphe magnus, Sympathikus, supraspinale Kontrolle 693
- reticularis lateralis 247
  - pontis caudalis, Emotionen 300
- solitarius 471, 694
- subthalamicus 235
  - Bewegungsstörungen, hyperkinetische 238–239
- tractus solitarii 156, 162
  - Geschmackswahrnehmung 155
  - Schlaf, orthodoxer 265
- ventralis anterior thalami 235
  - posterolateralis bzw. posteromedialis (VPL/VPM), propriozeptive Afferenzen 63–64
  - posterolateralis thalami, Geschmackswahrnehmung 155
- ventroanterior bzw. ventrolateralis (VA/VL) 64
- ventrobasalis 156
  - Geschmackswahrnehmung 155
- ventrolateralis thalami 235
- vestibularis inferior, lateralis, medialis bzw. superior 146

Nüchtern-Glucosewert 601
- Diabetes mellitus 601
- Hypoglykämie 601

nukleäre Schicht, äußere/innere, Netzhaut 93
Nukleotide, Absorption 577–578
Null-Linien-EEG 257
- Hirntod 791

Nyktalopie 95, **105**
Nystagmus 114, 118, 145, **145**, 147
- Augenbewegungen 147
- Auslösung 149
- Beobachtung, Elektronystagmographie 149
  - Frenzel-Brille 149
- Diagnostik 147
- kalorischer 148–149
- optokinetische Prüfung 150
- optokinetischer 116, **147**, 148, 150
- postrotatorischer 148–149
- rotatorische Prüfung 149
- vestibulärer 149
- vestibulooptischer, rotatorische Prüfung 149

O
O_2 s. Sauerstoff
O-Beine, Rachitis 762
Oberflächenantigene, Leukozyten 318–320
Oberflächenektoderm, Derivate 666
Oberflächenelektroden, EMG 186
Oberflächensensibilität 50–51
- Afferenzen, Hinterstrangsystem 62
- Atmungsbeeinflussung 471
- Hinterseitenstrang 52

Oberflächenspannung, Alveolen 455–456
Oberfläche-Volumen-Verhältnis 620
Oberschenkelhalsfraktur, Osteoporose 786
objektive Audiometrie 136–137
ob-(obese-)Gen, Leptin 762
Obstipation 550
- Alter 786
- Hypothyreose 737

obstruktive Schlafapnoe 474
Oct4 676
Octreotid 748
Odland-Körper, Stratum spinosum 645
Ödeme 423
- Herzinsuffizienz 444
- Hyperhydratation, isotone 542
- Venen(klappen)insuffizienz 426

Öle
- pflanzliche 604
- Stoffwechsel, postprandialer 604

Ösophagus
- Altersveränderungen 786
- Druckerhöhung/-verhältnisse 547
- Motorik 546
- Peristaltik 547
- Tonusstörungen 547

Ösophagusatresie, Hydramnion 669
Ösophagusmuskulatur, Innervierung 546–547
Ösophagussphinkter
- Ruhetonus 547
- Tonus beeinflussende Faktoren 547

Ösophagusvarizen, portale Hypertension 565
Östradiol 652
- Follikel 656
- Hodenfunktion 659
- Konzentration im Blut, FSH-Sekretion, Hypophyse 656
- ovarielle Funktionen 657
- Plazenta 671
- Produktion, follikuläre, Menstruationszyklus 656
- Schwangerschaft 671

Östrogene **652**, 711, 713, 721
- Calcitonin 762
- Energieaufnahme/-verbrauch 594
- Feedback, positives 656
- Fettstoffwechsel 652
- Geschlechtsmerkmale, sekundäre 652
- Hyperprolaktinämie 728
- Knochenneubildung 168
- Knochenstoffwechsel 652
- Osteoporose 652, 786
- Plazenta 671
- Prolactinspiegel 728
- Vagina, Durchblutung 652
  - Reifung des Plattenepithels 652

Östrogen-Gestagen-Präparate 658
Off-Bipolar-Zellen 93
offenes System, Kalorimetrie, indirekte *816*
Off-Ganglienzellen, Netzhaut 98
Off-Kanal, Netzhaut 98
Off-Zentrum-Neurone 99
Ohmsches Gesetz **416–417**, 484, 489
Ohr
–Anatomie 125
–Aufbau 124–126
–Hörbereich 123
–Sinnesleistungen 123–124
–Untersuchungen *805–806*
Ohrgeräusche, Menière-Syndrom 149
Ohrmuschel 125
Ohrspeicheldrüse 551
okuläre Dominanzsäulen 283
okulokardialer Reflex, Hirntod 791
Okulomotorik
–Steuerung 246
–Vestibulozerebellum 245
okulomotorische Schleife, Basalganglien 235
Okulomotoriuskern(e) 146
–Colliculi superiores 115
–parasympathischer, Hemmung 88
okulozephaler Reflex, Hirntod 791
olfaktorische Signaltransduktion, Geruchsorgan 160
olfaktorisches System 157–164
2'-5'-Oligoadenylat-Synthetase, Interferone 363
Oligodendrozyten 2–3
Oligohydramnion 669
Oligopeptide, Transport, Nieren 508
Oligosaccharide
–nicht verdauliche 611
–Speichel 551
Olive
–mediale, laterale/superiore 135
–untere, Kletterfasern 247
Olivenkernkomplex, oberer, Schalllokalisierung 134–135
Olivenöl
–Ernährung, mediterrane 611
–Phytosterole 604
Omega-3-Fettsäuren 604
–Nährstoffbedarf 608
Omega-6-Fettsäuren 604
Omega-9-Fettsäuren 604
Omeprazol, Ulkuskrankheit 554
On-Bipolar-Zellen 93
On-Ganglienzellen, Netzhaut 98
On-Zentrum-Neurone 99
Oogenese 653–655
–Eizellenentwicklung 654
Oogonien 655
–pränatale 654
Oozyten 654
–Penetration 654
–primäre 654–655
–reife 655
–sekundäre 655
Ophthalmoskopie 86–88
–direkte (im aufrechten Bild) 86, *803*
–indirekte (im umgekehrten Bild) 86, *803*
–Lupe 86, 88
Opiate/Opioide
–endogene, Anapyrexie 637
–Energieaufnahme/-verbrauch 594
–körpereigene, nozizeptive Neurone 74
– – Nozizeptoren, Hemmung 74
–Schmerztherapie 77
–Sertoli-Zellen 661
Opioidrezeptoren, Neuronen, nozizeptive, Hemmung 74
Opsonierung
–Antikörper 378
–Komplementsystem 351
–Phagozyten 353
Opsonin, C3b 352
Optik, geometrische 81–87
optische Achse 81–82
optische Grundlagen, Auge 81
optische Konstante, Bestimmung *802*
optische Qualität 83
optische Täuschungen 118–119
–kontextbedingte Fehleinschätzungen 119
–Konturbildung 118
optische Verfahren *818–820*
optisches Auflösungsvermögen *803*
optokinetische Augenbewegungen 116
optokinetischer Nystagmus 116, **147**, 148–150
optokinetischer Reflex **147**, 232
orale Toleranz, Immunantwort 580
orbitofrontaler Kortex 162
–Geschmacksfelder, sekundäre 155
Orbitopathie, endokrine, Hyperthyreose 737
Orexin, Schlaf 266
Organe
–Anlagen, Embryo 665
–Differenzierung, Embryonalentwicklung 665
–Durchblutung, Autoregulation 431
–Entwicklung, Ablauf, zeitlicher 668
–Funktionsveränderung, Neugeborene 674
–respiratorischer Quotient 598
–Wassergehalt 531–532
organische Substanzen, Knochen 166
Organismus, altersbedingte Veränderungen 782–789
Organtransplantation, Hirntod 792
Orgasmus 662
Orientierungsspezifität 114
–visueller Kortex 112
Oro-Fazial-Sinn 151
orthodoxer Schlaf 263
Orthostase(syndrom) **436–437**, 698
–hypersympathikotone Regulationsstörung 437
orthostatischer Kollaps 698
Ortscode, Tonotopie 133
Ortscodierung, Schallfrequenz 132
Ortsinvarianz 112
Ortsprinzip (Tonotopie) 128
Ortsveränderung des Körpers im Raum 249–251
Osmodiuretika 500
Osmolalität
–Blutplasma 310
–Ejakulat 662
Osmolarität
–ADH 513
–Extrazellulärflüssigkeit 534
–Henle-Schleife, dicke 496
–Intrazellulärflüssigkeit 534
–Tubulusepithel 495
Osmolaxanzien 578
–Kolon, Absorption 574
Osmoregulation 534–535
–Wasserhaushalt 534
Osmorezeptoren
–ADH 730
–Hypothalamus 534
–Pfortaderbereich 534
–zirkumventrikuläre Organe 730
osmotische Diarrhö 565
osmotische Gradienten, Niere, ADH 730–731
Osteoblasten 167–170
–Botenstoffe 168, 172
–Glucocorticoidrezeptoren 168
–Knochenbildung 167
–Matrixproteine/-synthese 167
–Mineralisierung 168
–Signalfluss 169
–Steroidhormone 168
–Typ-I-Kollagen 167
Osteocalcin 166
–Calcitriol 761
–Knochenbildung 168
Osteoid 167
Osteoklasten 171–172
–Calcitonin 172, 762
–Calciumabtransport/-konzentration 172
–humorale Kontrolle 172
–Knochenresorption 171
–Morphologie 171
Osteolyse, Parathyrin 759
Osteomalazie 168, **762**
–Vitamin-D-Mangel 609
Osteomyelitis, Diabetes mellitus 754
Osteonectin 166
Osteopathie
–renale 167
–Urämietoxine 515
Osteopenie, Hyperparathyreoidismus, primärer 759
Osteopetrosis, Calcitonin 762
Osteopontin 166
Osteoporose 169, **786**
–Calciummangel 610
–Cortisol 742
–Ernährung 611
–GH-Überschuss 727
–Hyperparathyreoidismus, primärer 759
–Hyperthyreose 737
–Oberschenkelhalsfraktur 786
–Östrogene 652
–Östrogenmangel 786
–Phosphatmangel 610
–Schenkelhalsfraktur 170
Osteoprotegerin, Osteoklastenzahl/-aktivität 172
osteotrope Hormone, Knochenbildung 169
Osteozyten 167–170
Oszillatoren, endogene, Schlaf 267
Oszillometrie, Blutdruckmessung 440
otoakustische Emissionen (OAE) 131, **137**
Otokonien 143
Otolithen 142–143
Otolithenmembran 143
Otolithenorgane 141–142
Ouabain, Natriumpumpe, Hemmung 571
ovales Fenster 126, 128
Ovarhistologie, Menstruationszyklus 656
ovarielle Funktionen
–Aktivin 657
–FSH 657
–Gonadotropine 657
–Gonadotropin-Releasing-Hormon (GnRH) 657
–Inhibin 657
–LH 657
–Östradiol 657
–Progesteron 657
–Regulation, Hormone 657
Ovarien
–Granulosazelle 657
–Hormone 711
–Luteinzellen 657
Overshoot
–Aktionspotenzial, Herzmuskelzelle 390
– – Nervenzelle 15–16
–Kalt-/Warmrezeptoren 59
Ovulation 654, 656, 658
Ovulationsphase, Menstruationszyklus 658
Oxalat, Strukturformel 509
Oxalsäuretransport, Nieren 509
18-Oxidase 738
β-Oxidation 587
–Cortisol 741
Oxidation
–Fette 598
–Fettsäuren 193
– – freie 752
–Glucose 602
–Proteine 597, 599
Oxidationswasser 533
Oxygenierung, Hämoglobin 465
Oxymetrie 468, *811*
Oxytocin 710, 723, 730, **731–732**
–Geburt 731–732
–Laktationsphase 731
–Leydig-Zellen 660

- Neurotransmitter 732
- Prolactinspiegel 728
- Uterusfunktion 732
- Wehen 732

P

P2X-Rezeptoren 70
P300, EEG 259
$P450_{aldo}$ 738
$P450_{C11}/_{C17}$ 738
$P450_{SCC}$ 738–740
PACAP (Pituitary-Adenylate-Cyclase-Activating-Polypeptide) 710, 712
Pacini-Körperchen
- Adaptation 54
- funktionelle Bedeutung 58
- RA-Rezeptoren 54
- Vibrationsempfinden 56

PAEE (aktivitätsabhängiger Energieverbrauch) 589
PAF (plättchenaktivierender Faktor), Entzündung 354, **356**
PAH (Paraaminohippursäure)
- Gallentransport 558
- Strukturformel 509

PAH-Clearance
- Nierendurchblutung 484
- renaler Plasmafluss (RPF) 484

Pallidum 300
PAL-Wert, körperliche Aktivität 589
pancreatic secretory trypsin inhibitor 555
Paneth-Zellen, Dünndarmkrypten 568
Panikstörungen 297
Pankeassekretion 555–556
Pankreas
- Bicarbonatsekretion 555–556
- Elektrolytsekretion 555
- Enzyme 555
- Funktion, Sympathikus 701
- Hormone 711, **748–756**
- RAAS 746

Pankreasdrüsen, Azini/Schaltstücke 555
Pankreasinsuffizienz, Malassimilation 576
Pankreassaft/-sekret
- Enzymsekretion 555
- Hunger 563
- Hydrolasen 555
- Säure-Basen-Gleichgewicht 556

Pankreaszelle, azinäre, Stimulations-Sekretions-Kopplung 564
pankreatisches Polypeptid (PP) 711–712
- PP-Zellen 749

Pankreatitis 555
Pantothensäure 609
- Nährstoffbedarf 608
- Transport im Darm 577

Papez-Kreis, Korsakow-Syndrom 276
Papillae foliatae, fungiformes bzw. vallatae 152
Papillennekrose, Harnkonzentrierung 499
paradoxer Schlaf 263
Paraflocculus 145
Parahämophilie 334
Parakortex
- Antigenpräsentation 382
- Lymphknoten 382

Parallelfasern, Kleinhirn 243
Parallelverschiebung, Wahrnehmung 104
Paralyse s. Lähmungen
Paramyotonia congenita 184, **186**
paranoide Störungen, Hypothyreose 737
Paraplegie, Querschnittslähmung 706
Parapraxie 288
Parasympathikomimetika und -lytika, Pupillenmuskulatur 90
Parasympathikus 683
- s. a. N. vagus
- Acetylcholin 395, 689
- Aktivierung, AV-Knoten-Zellen 396
- – Kalium/Natrium 396
- – SA-Knoten-Zellen 396
- Atropin 689
- Durchblutungsregulation 427
- Funktionen 682
- Herzmuskelzelle 395
- Inhomogenität, funktionelle 685
- ionale Mechanismen 396–397
- Kerne, autonome 693
- Magen-Darm-Trakt 561
- Muskarin 689
- negativ chronotrope Wirkung 395–396
- negativ dromotrope Wirkung 396
- negativ inotrope Wirkung 395
- Neurotransmitter 686
- Physostigmin 689
- rest and digest 685
- Rezeptoren 395
- Schlaf 263, **696**
- Sinusknoten 395
- Speichelsekretion 563
- und Sympathikus, funktioneller Antagonismus 684–685
- Vorhöfe 395

parasympathische Übertragung
- Muskarinrezeptoren 689
- postganglionäre 689
- Rezeptoren 689

Parathormon (PTH/Parathyrin) 514, 710, **757–760**
- Calcitriol 759
- Calciumkonzentration 540, 758–759
- Calciumrückresorption 759
- 1,25-Dihydroxycholecalciferol 759
- Glucocorticosteroide 743
- Hyperkalzämie 758
- Hyperparathyreoidismus 168
- Knochenbildung 168–169
- Mangel 759
- – Hypokalzämie 540
- Nierenerkrankungen, chronische 514
- Osteoklastenzahl und -aktivität 172
- Osteolyse 759
- Phosphatkonzentration, Senkung 759
- Phosphatresorption, proximale 504
- Plasmacalciumkonzentration 540
- Rezeptoren 758
- Struktur 758
- Transkription 758
- Überschuss 759
- Wirkungen 757

Parathyrin s. Parathormon
Parathyroid-Hormone-Related-Peptid s. PTHrp
parazellulärer Weg
- Henle-Schleife, dicke 496
- Natriumtransport, Nephron, proximales 493

Parietalkortex, posteriorer 65–66
- Area 7 65

Parietalzellen
- Magen, Leptin 762
- Magendrüsen 552

Parkinson-Syndrom 210, 234, **240–242**, 788
- Dopamin 241
- Hypomimie 298
- Hyposmie 163
- pathophysiologisches Modell 241

Pars
- compacta, Substantia nigra 235
- infundibularis 722
- recta, Tubulus, proximaler 482
- reticulata, Substantia nigra 235
- tuberalis 722

Partialanfälle 39
Partialdruck 450
- s. a. Kohlendioxid- bzw. Sauerstoffpartialdruck

Partialdruckausgleich, Gase 451
Parvo-Blob-Bahn 285
Parvo-Interblob-Bahn 285
parvozelluläres System
- Netzhaut 113
- visuelles System 285

Passavant-Ringwulst 546–547
Patch-Clamp-Technik 9, 181, *798*
Pavor nocturnus 264
Pawlow-Versuch 271
PBR (Peripheral-Type-Benzodiazepine-Rezeptor) 738, 740
P_{CO2}-pH-Diagramm **528**
- Säure-Basen-Status 527

PCR (polymerase chain reaction) *819–820*
PDE s. Phosphodiesterase
PD-Eigenschaften/-Funktionalität 59
- Barosensoren 699

PDGF (Platelet-Derived-Growth-Faktor)
- Angiogenese 341
- Rezeptor-Tyrosin-Kinasen 720
- Wundheilung 341

PDK1/2 720
PD-Rezeptoren/-Sensoren 53, 432, **697**
Pedometer 591
Pektin 611
Pellagra, Niacinmangel 609–610
Pemphigoid, bullöses 645–646
Pemphigus vulgaris 645
Penicillamin, Hypogeusie 156
Penicillin, Gallentransport 558
Penrose-Dreieck 119
Pepsin 566
- Magensaft 551

Pepsinogen
- Hauptzellen 554
- Magendrüsen 551
- Proteine, Verdauung 565

Peptid YY 564
Peptidasen 566
- Brunner-/Dünndarmdrüsen 551, 559

Peptidauswahl, Transplantatabstoßung 378
Peptide
- Absorption 575
- antimikrobielle, Abwehrmechanismen, äußere 346
- Cholecystokinin, Sekretion 564
- Magensaftsekretion 563
- Proteine, Verdauung 565
- Transport, Tubulussystem 507–508
- Verdauung 565

Peptidhormone 713
- Darm 561
- intestinale 562
- Knochen 166
- Sekretion 713

Perchlorat, Natrium-Jodid-Symporter 734
Perfusion 463
Perfusionsdruck 463
- Gefäße 417
- Gehirn 46
- Hirndurchblutung 47
- intrakranialer 47
- Kreislaufregulation 426
- Regulation 426
- renaler, Erhöhung, Druckdiurese 435
- zerebraler 47

Perfusionsreserve 463
Periduralanästhesie (PDA), Geburt 674
periglomeruläre Zellen
- Bulbus olfactorius 161
- GABA 161

Perikarderguss, Ventrikelfüllung, Behinderung 409
Perilymphe 126
Perimetrie, kinetische/statische, Gesichtsfeldbestimmung 110–111
Periodizitätsanalyse 133
Peripheral-Type-Benzodiazepine-Rezeptor (PBR) 738, 740
Peristaltik
- Kolon 550
- Ösophagus 547
- primäre/sekundäre 547

Perivitellinspalte (PVS) 663

Perkussion, Herz 414
Permeabilität
–Blut-Liquor-Schranke 44
–passive, Darm 569
Peroxinitrit 350
Peroxisome-Proliferator-Activated-Rezeptor (PPAR) 721, 753
Persönlichkeitsstörung, antisoziale 303
Perspiratio
–insensibilis 532, 624–625, 685
–sensibilis 624
–Wasserverluste 532
Pertechnet, Natrium-Jodid-Symporter 734
PET s. Positronenemissionstomographie
Peyer-Plaques 580
–Lymphozyten 320
–Lymphozytenreifung 369
–M-Zellen 383
Pfeilerzellen, Corti-Organ 127
Pflanzeninhaltsstoffe, sekundäre 608
Pflanzenkeimöl, α-Linolsäure 604
Pfötchenstellung, Hyperventilation 477
Pfortaderbereich, Osmorezeptoren 534
Pfortaderdruck 565
PGE_2 s. Prostaglandin E_2
Phäochromozytom 428
–Hypertonie, arterielle 445
Phago(lyso)som 350
Phagozyten 320, **347–350**
–aktivierte, NO-Synthetase (iNOS) 350
–Chemotaxis 348
–NADPH-Oxidase 350
–Opsonierung 353
–professionelle 320
Phagozytose 350
–Apoptose 794
–Defensine 648
–Entzündung 357
–Nekrose 794
Phantomschmerz, Amputation 73, **77**, 290
pH-Antwortkurve, Atmung 472
Pharmaka
–Ausscheidung, Beeinflussung 510
–Hormonrezeptoren, Bindung 717
–topische Applikation 646
Phase Locking 133
Phasenkopplung 133
–Schallrichtung 133
phasische Komponente, Muskeldehnungsreflex 222
Phenolrot, Gallentransport 558
Phenylalanin 605–606
–Bedarf, altersabhängiger 607
–Magensaftsekretion 563
Phenylethanolamin-N-Methyltransferase (PNMT) 690
–Nebennierenmark 738
Phenylketonurie 612
Pheromone 162
–Jacobson-Organ 162
–Schweißdrüsen, apokrine 648
Phobien 296, **302**
–Blutdruck 298
–Herzfrequenz 298
–vor Injektionen, Furchttachykardie 298
–vegetative Reaktionen 298
phon, Lautstärke, empfundene 124
Phonation 138
phonationsloses Flüstern 139
Phoneme 139
Phosphat 6, 532, **757**
–Absorption 578
–Ausscheidung, Hyperparathyreoidismus, sekundärer 759
– – Tubulussystem 504
–Bilanz 757
–Gehalt und Konzentration 540
–Konzentrationssenkung, Parathyrin 759
–Resorption, Parathyrin 504, 514
– – Protonenausscheidung 504
– – proximale, Calcitonin 504
– – Tubulussystem 504
–Schwellensubstanz 504
–Transport im Dünndarm 574
– – Mechanismen, sekundär-aktive 570
– – Tubulussystem 504
–Urämie 515
Phosphatase(n)
–alkalische, Calcitriol 761
–Knochenabbau 171–172
–Knochenresorption 171
–saure, Knochenabbau 171
– – Samenflüssigkeit 661
Phosphathaushalt, Hormone 756–762
Phosphatidylcholin 719
Phosphatidylinositol-3,4/3,5-bisphosphat (PI[3,4/3,5]P_2) 720
Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphat (PI[4.5]P_2) 279, 719
Phosphatidylinositoldiphosphat, Knochenbildung 169
Phosphatidylinositol-3-Kinase (PI-3K) 720
Phosphatidylinositol-3-phosphat (PI[3]P) 720
Phosphaturie, Diät, phosphatreiche 505
Phosphodiesterase (PDE)
–Geruchszellen, Adaptation 160
–muskarinerge Übertragung, postganglionäre 690
Phosphoenolpyruvat-Carboxykinase, Cortisol 741
Phosphofructokinase, Erythrozyten 316
Phosphoinositoldiphosphat (PIP_2) 279, 690, 719
–Noradrenalin, Übertragung 692
Phospholipase A_2 (PLA_2) **566**, 719
–Thrombozytenaggregation 332
Phospholipase A (PLA)
–Knochenbildung 169
–Pankreassekret 555
Phospholamban 392
–Herzmuskelzelle 392
Phospholipase Cβ (PLCβ) 155, 719
–Knochenbildung 169
Phospholipase C (PLC)
–Calcitonin 172
–dehnungsempfindliche Kanäle, Knochen 172
–Noradrenalin, Übertragung 692
–Signalwege, Muskelzelle, glatte 459
–synaptische Übertragung 279
Phospholipase C-zeta (PLCS) 664
Phospholipase D (PLD) 719
Phospholipasen
–Jacobson-Organ 162
–Knochenbildung 169
Phospholipide (PL) 313, 566
–Absorption 575
–Galle 556
–Leber 551
–Mizellen 558–559
–Surfactant 456
–Thrombinbildung 335
–Thrombozytenaggregation 332
–Verdauung 566
Phosphor
–Funktion 610
–Referenzwerte 610
Phosphorylaseaktivität 189
Phosphorylasekinase, Hyperthermie, maligne 639
Phosphorylierung
–Apoptose 793
–oxidative, Muskulatur 193
–Proteine 720
–Reaktionen 564
photopisches Sehen 95
Photorezeptoren s. Fotorezeptoren
pH-Wert 519–520
–Alkalose/Azidose, metabolische/respiratorische 523
–Brunner-Drüsen 568
–Kaliumsekretion 538
–Messung *814*
–Phosphatausscheidung, renale 505
–Schwankungsbreite 519
–Speichel 551
–Tubulusflüssigkeit 504
–zytosolischer 503
physical activity level (PAL-Wert) 589
Physik, Schall 122–123
physiologische Einflüsse, Pupille 89
physiologische Reaktionen, Emotionen 297
physiologischer Shunt 464
Physiotherapie, Subprogramme 231
physische Arbeit, Wärmebildung 618
physische Reaktionen 662
Physostigmin, parasympathische Übertragung 689
Phytosterole 604
Piepton 122
PIF (Prolactin-Inhibiting-Faktor) 710
Pigmentepithel(zellen), Netzhaut 93–94
PIH (Prolactin-Inhibiting-Hormon) 728
Pille 658
–danach 664
–Hyperprolaktinämie 728
Piloarrektion/-motorik 695
–Hautdurchblutung 648
–Hitzekollaps 638
–Temperaturregulation 627
Pilzpapillen 152
Pinkus-Iggo-Tastscheiben 53
Pinselzellen, Geruchszellen 161
PIP_2 s. Phosphoinositoldisphosphat
Pirenzepin 690
piriformer Kortex 162
–Geruchsbahnen 161
Pit-1-Gen 726
Pituitary-Adenylate-Cyclase-Activating-Polypeptide (PACAP) 710, 712
PKA s. Proteinkinase A
PKC s. Proteinkinase C
pK-Wert 520
plättchenaktivierender Faktor (PAF), Entzündung 354, **356**
Plättchenfaktor 3 (PF3), Thrombinbildung 335
Plakoden, ektodermale, Derivate 666
Planum temporale 290
Plaques, Arteriosklerose 430
Plasma 306, **310–314**
–ADH-Konzentration 535
–Aldosteronkonzentration 538, 745
–Anionen 310
–Bestandteile, Blutentnahme 307
– – Körperlage 307
–Bicarbonatkonzentration 521–522
–Calcium 44
–Calciumkonzentration 756
– – Calcitonin 514, 540, 762
– – Parathyrin 540
– – Phosphatausscheidung, renale 505
–Chlorid 44
–Druck, kolloidosmotischer 422
– – osmotischer 311
–Elektrolyte 310
–Elektrolytverteilung 310
–Glucose 44
–Isoionie 310–311
–Isotonie 311
–Kalium 44
–Kationen 310
–Kohlendioxidbindungskurve 469
–Natrium 44
–Osmolalität 310
–Proteine 44, 312–313
–Pufferkonzentration 527
–Tonizität 311–312
–Zusammensetzung 44
Plasmacreatinin 480
–GFR 491–492
Plasmaersatzflüssigkeiten/-expander 311

Plasmafluss, Nieren 483
Plasmaglobuline 312
Plasmaglucosespiegel 507
- hormonelle Regulation 602
- normaler 601
- nüchterner 601
Plasmaharnstoff 480
Plasmakaliumkonzentration 538
- Plasmaaldosteronkonzentration 538
Plasmaleptinspiegel
- BMI 596
- Fettgewebsmasse 762
Plasmaosmolarität, ADH 730
Plasmaphosphatkonzentration, Phosphatausscheidung, renale 505
Plasmaproteine 311–314
- Abwehrfunktion 314
- Blutgerinnung 313
- Follikelflüssigkeit 655
- Hormone 714
- Immunelektrophorese 312
- Pufferfunktion 314
- Transportfunktion 313
- Wärmeakklimatisation 630
Plasmaproteinelektrophorese 312
- densitometrische Auswertung 312
- zweidimensionale 312
Plasmaraum 532
Plasma-Thromboplastin-Antecedent (PTA) 334
Plasmavolumen 532
- ADH 730
- Bestimmung 308, *811*
- Wärmeakklimatisation 630
Plasmazellen 368
Plasminogenaktivator
- Follikelatresie 658
- Follikelruptur 658
Plasminogenaktivator-Inhibitor Typ I (PAI-1), Fibrinolysehemmung 341
Plastizität
- Bedeutung 290
- Kortex 288–290
- Nozizeptoren 71, 74
- Synapse(n) 277
- - exzitatorische 277
- - nozizeptive 74–75
Plateauphase
- Aktionspotenzial, Herzmuskelzelle 390
- Fieber 640
Platelet-Derived-Growth-Faktor s. PDGF
Platinelektrode, Sauerstoffdruckmessung *814*
Plazenta 669–671
- Antikörperschutz 669
- Bau und Funktion 670
- Bohr-Effekt 467
- Chorion (Zottenhaut) 669
- Choriongonadotropin (HCG) 670
- Decidua 669
- Entstehung 669
- Estriol 671
- Hormonproduktion 670–671, 711
- intervillöser Raum 669
- Östradiol 671
- Östrogene 671
- Plazentalaktogen, humanes (HPL) 671
- Progesteron 671
- Prorenin 671
- PTHrp 760
- Relaxin 671
- Stoffaustausch 669
- Transport, aktiver 669
Plazentainsuffizienz, Nikotin 668
Plazentalaktogen, humanes (HPL) 671, 711
- Schwangerschaft 671
Plazentarschranke 669–670
Pleiotropie, Zytokine 358
Plethora, Cushing-Syndrom 743
Plethysmographie 458, *809–810*
- Boyle-Gesetz 458
- Residualvolumen (RV) 458
Pleuraerguss, Hyperaldosteronismus 747
plexiforme Schicht, äußere/innere, Netzhaut 93
Plexus
- hypogastricus inferior 681, 683, 703
- - superior 681
- myentericus (Auerbach) **546**, 547, 560, **701**, 702
- pelvinus 550
- submucosus (Meißner) **546**, 560, **701**, 702
Plosionslaute 139
Pluripotenz, Stammzellen, embryonale 676
Pneumothorax 454
PNMT (Phenylethanolamin-N-Methyltransferase) 690
PNS s. Nervensystem, peripheres
Podozyten 489
Polarisierung, T-Zellen 375–376
Poliovirus, Transport, intraaxonaler 28
Polkörperchen 654–655
Polyarteriitis 385
Polycythaemia vera 328
Polydipsie
- Diabetes insipidus 497
- Hyperaldosteronismus 513
Polyglobulie **323**, 327
- Hämatokrit 307
polymerase chain reaction s. PCR
Polymyositis 385
Polyneuropathie 27
- Urämietoxine 515
Polypen 786
Polyphenole 608
Polyspermie, Zonablockade 663
polysynaptische Projektion
- Motoneurone, spinale 209
- Reflexe, spinale 217
Polyurie
- Diabetes insipidus 497
- Hyperaldosteronismus 513
POMC (Proopiomelanocortin) 713, 723, 739–740
POMC-Rezeptoren, Expression 741
Pons 52
pontine Kerne, Augenbewegungen, Koordination 117
pontines extensorförderndes System, posturale Reaktionen 233
portale Hypertension (portaler Hochdruck) 565
- Hyperhydratation, isotone 543
Portalgefäßsystem, Hypophyse 723
positiv chronotrope Wirkung, Sympathikus **395–396**, 411
positiv dromotrope Wirkung, Sympathikus 396
positiv inotrope Pharmaka 396
positiv inotrope Wirkung, Sympathikus **395**, 410, **411**
positiv inotroper Effekt, Aldosteron 746
positiv lusitrope Wirkung/positive Lusitropie 397
- Sympathikus 411
positive Nachbilder 107
Positronenemissionstomographie (PET) 261, *816*
- Hirndurchblutung 45, *817*
- Hirntumor 261
postakrosomale Region 663
posterior-parietaler Kortex 211–212
postganglionäre Fasern, Noradrenalin 690
postganglionäre Neurone 680
Postikus (= M. cricoarytenoideus posterior) 138
Postkoitalpille 664
postnatale Phase, Hämatopoese 321
postprandialer Stoffwechsel 600, 602–608, 653
postrotatorischer Nystagmus 148–149
postsynaptische Änderungen, synaptische Übertragung 278
postsynaptische Hemmung 34
postsynaptische Mechanismen, Langzeitpotenzierung 279
postsynaptische Membran 2, 29
postsynaptische Potenziale 30–33
- exzitatorische (erregende, EPSP) 30–31
- inhibitorische (hemmende, IPSP) 30–31, **32**
- Polarität, Ionenselektivität, Membrankanäle 32
- - Transmitter-Rezeptor-Komplex 32
- Polung 31
postsynaptische Strukturen, Rezeptoren 687–688
postsynaptischer Strom, inhibitorischer (IPSC) 31
posturale Programme/Reaktionen 231
- Aufbau 231–232
- extensorförderndes System, pontines 233
- extensorhemmendes System, bulbäres 233
- Haltung 231
- isolierte 232
- Kontrolle, Kortex 232
- Organisation 232–234
- organisatorische Einflüsse, Ausfall 232
- Reflex 231
- retikuläre Systeme 233
- Rezeptorgebiete 232
- Standkorrektur 231
- statische 232
- Trakte zum Rückenmark 232
Potenz, Testosteron 653
Potenzialdifferenz
- extrazelluläre, EKG-Ableitung(en) 397
- Vektordarstellung 397
Potenzial(e)
- bioelektrische, Verstärker *799*
- Cochlea 130
- ereignisbezogene, langsame, EEG 259
- extrazelluläre 25
- - Erregungsleitung, Nervenfaser 25
- Nervenzelle, Erregungsausbreitung 19
- postsynaptisches 30–33
- Skelettmuskulatur 185
Potenzstörungen 725
PP (pankreatisches Polypeptid) 712
PPARα/γ 753
PPAR (Peroxisome-Proliferator-Activated-Receptor) 721, 753
PPRF (parapontine Formatio reticularis)
- Augenbewegungen, Koordination 117
- Läsion, Blicklähmung, horizontale 118
PP-Zellen
- Langerhans-Inseln 748
- pankreatisches Polypeptid 748
PQ-Strecke, EKG 399–400
Prä-B-Rezeptor 368
Prä-B-Zelle 322, 324, **370**
- Differenzierung, IL-1 355
- große 368
- kleine 368
präfrontale Schleife, Basalganglien 236
präganglionäre Neurone 680
Prägung, Lernen 271
Präkallikrein (PK)
- Entzündung 356
- Thrombinbildung 335
prämotorische Positivierung, Motorik 205
prämotorischer Kortex 205, **211–212**, 283–284
Prä-Osteoblasten 167, 170
Prä-Prohormon 713
Prä-Proopiomelanocortin (Prä-POMC) 740
Prä-Propeptide, Darm 561
Präpro-PTH 757
präsynaptische Änderungen, synaptische Übertragung 278
präsynaptische Endigung 1
präsynaptische Faser 29
präsynaptische Hemmung 34, **226**
präsynaptische Mechanismen, Langzeitpotenzierung 279
präsynaptische Membran 2
Prätektum, Augenbewegungen, Koordination 117
Pregnenolon 739
Preload (Vorlast) 409

Presbyakusis **136**, 789, *805*
Presbyösophagus 786
Presbyopie 84, 86, 789
Presbyosmie 163
Pressor-Areal, medulläres 693
Pressorezeptoren
– Aortenbogen, Proportional-Differenzial-Verhalten 433
– arterielle, Durchblutungsregulation 432–433
– – Proportional-Differenzial-Verhalten 432
– – Resetting 432
– Atmungsbeeinflussung 471
– Blutdruck, arterieller 433
– Blutdruckkontrolle 697
– Denervierung, Blutdruckwerte, arterielle, Häufigkeitsverteilung 434
– Karotissinus, Proportional-Differenzial-Verhalten 433
– Kreislauf 472
Pressorezeptorenreflex, arterieller 436–437
– zentrale Verschaltung 432
Prestin 131
PRF (Prolactin-Releasing-Faktor) 710
PRH (Prolactin-Releasing-Hormon) 728
Price-Jones-Kurve, Erythrozyten, Verteilungskurve 315
Primärantwort (immunologisches Gedächtnis) 379–380
– verzögerte 379
Primärfocus, Lymphknoten 382
Primärfollikel 654–655, 657
Primärhaare 672
Primärsekret 550
– Galle 558
Primärspeichel 551
Priming 274
Primordialfollikel 654
PRL s. Prolactin
Proakzelerin 334
Pro-B-Zelle 322, 324, 368, **370**
Procarboxypeptidasen, Proteine, Verdauung 565
Produktionsleukozytose 325
– Linksverschiebung 324
Pro-Erythroblast 323
Pro-Filaggrin, Stratum granulosum 645
Progerie-Syndrom 790
Progesteron **652–653**, 711, 713, 721
– Atemantrieb 472
– Energieaufnahme/-verbrauch 594
– Geschlechtsorgane 652
– GH-Sekretion 726
– Granulosazellen, Luteinisierung 658
– Knochenneubildung 168
– Körpertemperatur 628
– Luteinisierung, Granulosazellen 658
– ovarielle Funktionen 657
– Plazenta 671
– Schwangerschaft 671
– Synthese 652
Proglucagon, α-Zellen 748
Programmierung, Zielmotorik 203
Prohormon 713
Proinsulin 749
– β-Zellen 748
Projektionen/Projektionsmechanismen
– mono-/polysynaptische, Reflexe, spinale 217
– motorischer Kortex 208
Projektionsneurone, dopaminerge, Degeneration, Basalganglien 240, 242
Projektionsschleifen, Basalganglien 235
Projektionssysteme
– Basalganglien 237
– motorischer Kortex 207
projizierte Schmerzen 72
Prokinetika, Darmmotorik 549
Prokonvertin 334
Prolactin (PRL) 710, **728–729**
– GnRH-Sekretion 728
– hemmende Einflüsse 728
– Hyperphysenvorderlappeninsuffizienz 728
– Mangel 728–729
– Milchbildung 728–729
– Natriumresorption 728
– REM-Schlaf 728
– Sekretion, Regulation 728–729
– stimulierende Einflüsse 728
– Überschuss 728
– Wirkungen 729
– zirkadianer Rhythmus 729
Prolactin-Inhibiting-Faktor (PIF) 710
Prolactin-Inhibiting-Hormon (PIH) 728
Prolactin-Releasing-Faktor (PRF) 710
Prolactin-Releasing-Hormon (PRH) 728
Prolactoliberin 710
Prolactostatin 710
Proliferationspool, Stammzellen 321
Prolin 605
Pro-Monozyt 324
Pronukleus 664
Proopiomelanocortin (POMC) 713, 723, 739
– Synthese 740
Proopiomelanocortin-(POMC-)Zellen 739
Propionat, Ballaststoffe, Fermentation 611
Propionibakterien, Hautflora 648
Proportional-Differenzial-(PD-)Rezeptoren/-Sensoren 53, 432, **697**
Proportional-Differenzial-Verhalten, Pressorezeptoren, Aortenbogen/Karotissinus 433
Propranolol 691
Propriozeption 51, 283
– s. a. Tiefensensibilität
– kutane 59
– Mechanorezeptoren 58
propriozeptive Rückmeldung, fehlende, Hinterstrangsystem, Schädigung 62
Pro-PTH 757
Propulsion, Kolon 550
Propulsionsreflex
– Defekt 703
– Nervensystem, enterisches 702
Prorenin, Plazenta 671
Prosodie 302
Prosopagnosie 113, 275, 287
Prostacyclin (PGI_2) 334
– Nierendurchblutung 487
Prostaglandin E_1 (PGE_1), Ösophagustonus 547
Prostaglandin E_2 (PGE_2) 712
– Entzündung 354
– Entzündungsmediatoren **356**
– Knochenresorption 171
– Nozizeptoren, Aktivierung 69
– Osteoklasten 172
– Strukturformel 511
Prostaglandin F_2 (PGF_2) 712
Prostaglandin I_2 (PGI_2)
– Durchblutungsregulation 429
– Magen 552
Prostaglandine
– Cortisol 742
– Entzündung **71**, 354
– Entzündungsschmerz 70–71
– Follikelruptur 658
– Natriumresorption 502
– Nierendurchblutung 487
– Nierenmark 510
– Osteoblasten 168
– Sertoli-Zellen 661
Prostata 661
prostataspezifisches Antigen (PSA), Samenflüssigkeit 661
protanomal 102
protanop 102
Proteasen
– Knochenabbau 171
– Knochenresorption 171
– Pankreas 551
Protein C, Gerinnungshemmung 338
Protein P34H, Nebenhodenkopf 660
proteinarme Ernährung, Harnstoffrezirkulation 499
proteinaseaktivierter Rezeptor 2 (PAR-2), Juckreiz 61
Proteinbindung
– Hormone 714
– Nieren 488
Protein-C-Hemmung 339
Proteine
– Abbau 605–606
– – Cortisol 742
– Aufnahme, Empfehlungen 607
– Bedarf 607
– – altersabhängiger 607
– – Einflussfaktoren 607–608
– – Stickstoffbilanz 607
– Bestand im Körper 605
– Bildung, vermehrte, synaptische Übertragung 279
– Blutplasma 44, 313
– Liquor cerebrospinalis 44
– Nebenzellen, Magen 552
– Oxidation, Berechnung 597
– Phosphorylierung 720
– Sertoli-Zellen 661
– SH2-/SH3-Domänen 720
– Skelettmuskulatur 178
– Transport, Nieren 508
– Umsatz 605
– Verdauung 565
– Zufuhrempfehlungen 611
– zytosolische, Abbau, MHC-I 372
Protein-Elektrolyt-definierte Diäten 612
Proteinglykosylierung, Diabetes mellitus 754
Proteinhormone 713
Proteinkinase A (PKA) 717, **719**
– cAMP-abhängige 564
– Effektorproteine 719
– Nozizeptoren, Aktivierung 69
Proteinkinase C (PKC) 717, 719
– diacylglycerolabhängige 564
– Nozizeptoren, Aktivierung 69
– synaptische Übertragung 279
Proteinkinase G, Stickstoffmonoxid (NO) 430
Proteinkinase(n) (PK) 170
– calmodulinabhängige 719
– Knochenbildung 169
– mitogenaktivierte 720
Proteinphosphatase (PP), calmodulinabhängige 564
proteinreiche Ernährung
– Harnstoffproduktion 600
– Serumharnstoffspiegel 600
Protein-Serin/Threonin-Kinasen 720
Proteinstoffwechsel
– GH 727
– IGF-1 727
– Insulin 752
– oxidativer 599
Proteinsynthese 605
– Ernährung, eiweißreiche 606
– Insulin 750, 753
– Regulation 605
Proteinurie 508
– Diabetes mellitus 754
Proteoglykane
– Follikelflüssigkeit 655
– Knochen 166
Proteolyse
– Cortisol 742
– Insulin 752
proteolytische Enzyme, Follikelruptur 658
Prothrombin 334
– γ-Carboxylierung 339
Protonen, Durchblutungsregulation 430
Protonenausscheidung
– Phosphatresorption 504
– renale 506
– Urämie 515
Pro-Urokinase, Fibrinolysehemmung 341

prozedurales Gedächtnis 274
Pruritus 61
P-Selektin (CD62P) 319
Pseudohermaphroditismus, 21β-Hydroxylase-Mangel 744
Pseudohyperaldosteronismus 747
pseudoisochromatische Tafeln, Farbensinnstörungen 102–103
Pseudoleukozytose 324
Pseudopubertas praecox, 21β-Hydroxylase-Mangel 744
Pseudo-Vitamin-D-Mangel-Rachitis 761
Psyche, männliche, Testosteron 653
psychiatrische Erkrankungen, Hemisphärenunterschiede 294
Psychophysik 66–67
PTA-Mangel 334
Pteroylglutaminsäure 577
PTH s. Parathormon
PTHrp (Parathyroid-Hormone-Related-Peptid) 711, **760**
– Calciumhaushalt 760
– Plazenta 760
– Wachstumsfaktor 760
– β-Zellen 748
– – Vermehrung 760
PTS (Permanent Threshold Shift), Schallempfindungsstörungen 135
PTT (partielle Thromboplastinzeit) 335–336, 340
Ptyalin, Speichel 551
Pubertät
– GH-Sekretion 726
– Temperaturregulation 633
– Testosteronmangel 653
Pubertas praecox 725
Pubesbehaarung, Testosteron 653
Pudendusanästhesie, Geburt 674
Puffer 519–520
Pufferbasen 528
– Alkalose/Azidose, metabolische/respiratorische 523
– Gesamtpufferbasen 527
Pufferfunktion/-wirkung
– Blut 306
– Hämoglobin 470
– Plasmaproteine 314
Pufferkonzentration
– Erythrozyten 527
– Plasma 527
– Vollblut 527
Pulmonalarteriendruck 463
Pulmonalembolie, Atemarbeit 461
Pulmonalklappen 405
Puls, Qualitäten 419
Pulsgeschwindigkeit, hohe, Arteriosklerose 420
Pumpe, Herz 414
Pumpenstöchiometrie 495
Pumpfunktion des Herzens, Sympathikus 411
Pumpmechanismus, abdominothorakaler, Venenpuls 424
Pupille(n) 87–90
– Erweiterung/Verengung 89
– Licht-Nah-Dissoziation 89
– physiologische Einflüsse 89
– ungleich weite 89
– Untersuchung 91
Pupillenfunktion, normale 87
Pupillenlichtreaktion 87–88
– Bahn, afferente/efferente 88
– Regelkreis 88, 90
Pupillenmuskulatur
– Parasympathikomimetika/-lytika 90
– Sympathikomimetika/-lytika 90
Pupillenstarre, absolute/amaurotische 89–90
Pupillenstörungen 89
– afferente/efferente 89
Pupillenwechselbeleuchtungstest 89, 91
Pupillenweite, Lichtregulation 87
Purine
– Entzündungsschmerz 70
– Hyperurikämie 509
Purkinje-Verschiebung
– Dunkeladaptation 105–106
– Verlauf 106
Purkinje-Zellen
– Aktivierung, Eingangssystem 244
– – Kletter-/Moosfasersystem 244
– Hemmung, Golgi-Zellen 245
– – Interneurone 245
– – Korbzellen 245
– – Sternzellen 245
– Kleinhirn 242
– Kleinhirnkerne, Neuronenhemmung 243
– Projektion 243
Putamen 234, 300
P-Welle, EKG 399
Pylorus, Kontraktionswelle 548
Pyramidenbahn 208
– kortikobulbärer/-spinaler Trakt 208
– Läsion 209
– Vorder-/Hinterhorn 208
Pyramidenbahnneurone
– Aktivierung 209–210
– sensorische Reafferenz 210
Pyramidenzellen, Kortex 285
Pyridin, Geschmacksempfindungen auslösen 162
Pyridoxalphosphat, Transport im Darm 577
Pyridoxamin-Phosphat, Transport im Darm 577
Pyridoxine, Transport im Darm 577
Pyrogene
– endogene/exogene 354
– Fieber 639
Pyrrolidon-Carboxylsäure (PCA), Stratum corneum 646
Pyruvat 606
– Blutzuckerspiegel 601
P-Zacke, EKG 400

Q
QRS-Komplex, EKG 400–401
QT-Intervall 391
– langes, Erregungen, kreisende 391
Quecksilber, Embryo-/Fetopathien 668
Querbrückenmechanismus
– Kontraktionen, isotonische 193
– Kraftentwicklung, Skelettmuskulatur 180
Querdisparation 108
Querschnittsareflexie 230
Querschnittshyperreflexie 230
Querschnittslähmung **229–230**, 706–707
– Defäkation 550
– Entleerungs-/Kreislaufreflexe 706–707
– Schock, spinaler 706
Quervernetzungen, intrakortikale 285
Quick-Test/-Wert **336**, 339
Q-Zacke, EKG 401

R
RAAS (Renin-Angiotensin-Aldosteron-System) 744
– lokales 745–746
Rachitis 168, **762**
– Vitamin-D-Mangel 609
rachitischer Rosenkranz 762
Radiatio optica 89, **110**
Radikale, freie 790
Radioisotope, bildgebende Verfahren *817*
Radionuklide, medizinische *817*
räumliche Summation
– Interneurone 219
– Reflexwege 219–220
räumliches Auflösungsvermögen, visuelles System 103
räumliches Sehen 108
räumlich-zeitliche Interpolation 108
Ramus communicans albus/griseus 683
RANKL, Osteoklastenzahl und -aktivität 172
RANTES (CCL5) 361
Ranvier-Schnürringe 1–2
Raphekerne 78
– Schlaf-Wach-Rhythmus 265
– Serotonin 693
RA-Rezeptoren (rapidly adapting) 54
– Konduktion 56
– rezeptive Felder 58
– Rezeptorpotenzial 55
– somatosensorischer Kortex 65–66
– Transduktion/Transformation 56
– Vibrationsempfindlichkeit, Schwellenkurven 56
Ras-Raf-MAP-Kinase-Kaskade 358
Rasterelektronenmikroskopie *818*
Rauchen
– s. a. Nikotin
– Arteriosklerose 783
Raumklima 634
Raynaud-Syndrom 61
RBF (renaler Blutfluss) 484
RBG (retinolbindendes Globulin) 714
RDH (all-trans-Retinol-Dehydrogenase) 95
RDS (respiratory distress syndrome) 456
Reabsorption, erhöhte 423
Reafferenz, Bewegungsdurchführung 205
Reaktionen, peripher-physiologische, Emotionen 297, 299
Reaktions-/Anpassungsrate, Körpertemperatur 629
Reaktionsaudiometrie, elektrische (ERA) 137–138
Reaktions-Geschwindigkeits-Temperatur-Regel 621
Rebound-Phänomen, Hormonwirkung 722
Recessus epitympanicus 125
Rechengeschwindigkeit, zirkadiane Rhythmen 267
Rechteckströme 21
Rechtshänder, Sprachzentrum 293
Rechtsherzinsuffizienz
– Hyperhydratation, isotone 543
– Ödeme 423
Rechts-links-Shunt 464
Rechtstyp, EKG 404
Rechtsverschiebung, Sauerstoffbindungskurve 467
17-Reduktase 738
Reduktionsdiät 612–613
– Energiedefizit, tägliches 613
– Grundlagen, rechnerische 613
– Substratbilanz 613
Redundanz, Zytokine 358
Referenzelektrode *798*
Referenzschalldruck 123
Reflexantwort 213–214, 222
– spezifische 230
Reflex(e) 270
– Augenreflexe, kompensatorische 147
– autonome, Speichelsekretion 563
– Babinski-Reflex 220
– bedingter, Entwicklung 271
– Deflationsreflex 472
– Diagnostik, klinisch-neurologische 220
– gastrokolischer 550, **563**
– gustofaziale 151
– Head-Reflex 472
– Henry-Gauer-Reflex 513, **700**
– Hering-Breuer-Reflex 471
– inhibitorische Kontrolle 218
– ipsilateraler 229
– monosynaptische 220
– motorisches Verhalten, zielgerichtetes 213–218, 220
– multisensorische, Ib-Afferenzen 228
– Muskelrezeptoren 214–216
– Muskelspindelafferenzen 220–227
– neuroanatomisches Substrat 221
– neurohumorale, Kreislaufanpassung 437
– neuronale, Informationsverarbeitung 218
– okulokardialer, Hirntod 791
– okulozephaler, Hirntod 791
– optokinetischer **147**, 232
– polysynaptische 220

- posturale Reaktion 231
- spinale, Beugereflex 229
- - Hemmung, maximale/minimale 218
- - Kontrolle, zentrale 217
- - Koordination 218
- - Projektionen, mono-/polysynaptische 217
- - supraspinale Gebiete 218
- Summation, räumliche 219–220
- supraspinale Kontrolle, Verlust 229–230
- sympathische, Hautreiz, schmerzhafter 697
- - Nozizeptorerregung 697
- transkortikaler 210
- unbedingter 271
- Verarbeitung, Information 218–219
- Verarbeitungssystem, zentrales 217
- vestibulookulärer 114, 116, **145–148**, 248
- vestibulospinale 147–148
- - Gang-/Standmotorik 148
- vestibulozervikale 148
- zervikookulärer 232

reflexverarbeitendes System 214
Reflexweg(e) 214, 229
- Bestandteile 214
- integrierende Zentren 219–220
- Interneurone 218–220
- Koordination 218

Reflux 547
Refluxösophagitis, Barrett-Epithel 547
Refraktärphase, absolute/relative
- Aktionspotenzial, Herzmuskelzelle 391
- - Nervenzelle 19

Refraktionsfehler, sphärische 86–87
Regelkreis/-system
- hormoneller 714–716
- Pupillenlichtreaktion 89–90
- Sensoren 626
- Temperaturregulation 626–627

Regio olfactoria/respiratoria 158
Registriereinrichtungen *799*
Regler, Temperaturregulation 626
Regulation
- Aminosäurenresorption 575
- Zuckerresorption 575

Regulationssysteme, zentrale Verknüpfung, Blutdruckregulation 434
Regulatorproteine, Skelettmuskulatur 178
Regurgitation 547
Reifezeichen, Neugeborene 672
Reifungspool, Stammzellen 321–322
Reissner-Membran, Corti-Organ 127
Reizanordnungen, elektrophysiologische *801*
reizaufnehmende Struktur, Vestibularorgane 142
Reiz(e) 51
- adäquater 51
- - Bogengangsorgane 143–144
- - Corti-Organ 128–129
- - Golgi-Sehnenorgane 217
- - Haarzellen, Bogengangsorgane 143–144
- - - Maculaorgane 143
- - Längenrezeptoren 215
- Aufnahme/Weiterleitung 53–62
- - Nozizeptoren 68–73
- chemische, Magensaftsekretion 563
- - Nervensystem, enterisches 702
- Dauer, Intensität bzw. Qualität 51
- Nervenzelle 19
- räumliche Dimension 51
- überschwelliger 21
- Verarbeitung im Gehirn 53

Reizfolgepotenziale
- Haarzellen 133
- Hörnervenfasern 133

Reizstärke, Schmerzen 76
Reizung, Nervenzelle 21
Reizverarbeitung, Sprache 292
Reizzeit-Stromstärke-Beziehung, Nervenzelle 21
Rekalzifizierungszeit 339
Rekrutierung
- Skelettmuskelfasern 192
- vermehrte, Krafttraining 775

Rektaltemperatur, Verlauf 628
Rekurrensparese 138
Relaxation
- Muskulatur, glatte 200
- neuromuskuläre 183
- Skelettmuskulatur 182
- Sympathikus 411

Relaxin 711
- Plazenta 671

Releasing-Hormone 723
REM-Schlaf 263–264, **696**
- Atemzentrum 474
- Atmung 474
- Cortisol 742
- EMG/EOG 265
- Entzug 269
- paradoxer 696
- Prolactin 728
- Sauerstoffsättigung 475

renale Clearance 491
renale Hypertonie 486
renaler Blutfluss (RBF) 484
renaler Plasmafluss (RPF), PAH-Clearance 484
Renin **510**, 744
- Hyperaldosteronismus 747
- Kochsalzüberschuss 536
- Nieren 514
- Nierenarterienstenose 428
- Nierendurchblutung 485, 745
- Wirkungen 486

Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS) 485, **744**
- Bartter-Syndrom 496
- Blutdruckregulation 434–436
- Flüssigkeitsvolumen, extrazelluläres 436
- Herzinsuffizienz 444
- Hyperaldosteronismus 513
- Hypertonie, arterielle 445
- Kochsalzmangel 536
- Kochsalzüberschuss 536
- lokales 745–746
- Nierenarterienstenose 428
- Nierendurchblutung 485

Renshaw-Hemmung 218
- α-Motoneuronen 161

Renshaw-System 226–227
- Bewegungsablauf, programmierter 221
- rekurrentes 226

Renshaw-Zellen 226
Reparaturfunktion, Blut 306
Repolarisation, Aktionspotenzial, Herzmuskelzelle 390
Reproduktion 651–677
Reproduktionsfähigkeit, Leptin 763
Reproduktionsmedizin
- Kerntransfer 676
- Reprogrammierung 676
- stammzellbiologische Aspekte 674–677

Reprogrammierung, Reproduktionsmedizin 676
Reservevolumen
- exspiratorisches (ERV) 457
- inspiratorisches (IRV) 457

Resetting, Pressorezeptoren, arterielle 432
Residualkapazität, funktionelle 457
Residualvolumen (RV) 454, **457–458**
- Indikatorverdünnungsmethode 457, *809*
- Messung 459
- Plethysmographie 458

Resistin 754
Resorption, Stoffaustausch 421–423
Respirationsvolumina 457
respiratorische Neurone
- Beeinflussung 471
- Hirnstamm 471

respiratorischer Quotient **597**, 598
- Hyperventilation 597
- körperliche Aktivität 597
- Organe 598

respiratory burst 350
respiratory distress syndrome (RDS) 456
Response-to-Injury-Hypothese, Arteriosklerose 430
rest and digest, Parasympathikus 685
Restalkohol im Blut 599
Restitutio ad integrum, Entzündung 358
Retezapfen/-leisten 644
retikuläre Systeme, posturale Reaktionen 233
Retikulozyten 323
Retina s. Netzhaut
Retinalaldehyd-bindendes Protein, zelluläres (CRALBP) 93–94
retinale Wahrnehmungsmechanismen 100–109
Retinitis pigmentosa 95, 105, 107
- Usher-Syndrom 131

Retinographie, Netzhauterkrankungen, degenerative 98
Retinoid-X-Rezeptor (RXR) 721, 753
- Calcitriol 760

Retinoid-Stoffwechsel 93–95
retinolbindendes Globulin (RBG) 714
Retinolsäure 721
retinotope Abbildung 110
Retinotopie 110, 283
Retraktion, Blutstillung 337
Retraktionsdruck, statischer, Lunge 455
retrobulbäres Gewebe, Hyperthyreose 737
Retrobulbärneuritis, Multiple Sklerose 25
retrokochleäre Schäden, Schallempfindungsstörungen 135
Retroperistaltik, Erbrechen 704
Retropulsion, Magenentleerung 548
Reynolds-Zahl 417
rezeptive Felder 56–57
- Netzhaut 98–99
- periphere, Größe 56
- RA-Rezeptoren 58
- SA-Rezeptoren 58

Rezeptoraktivierung, Muskelkontraktion 224
Rezeptorempfindlichkeit, Muskeldehnungsreflex 224
Rezeptoren 3, 51–53, 687
- α-Rezeptoren 682, 687–688, **691**
- - adrenerge, Knochendurchblutung 170
- - Antagonismus 691–692
- - Inositoltriphosphat (IP_3) 691
- - Vasokonstriktion 691
- α_1-Rezeptoren 696
- - Noradrenalin, Übertragung 692
- α_2-Rezeptoren 691
- - GH-Sekretion 726
- - Glucagon 755
- - Insulinsekretion 701, 750
- β-Rezeptoren 682, 687–688, **691–692**
- - adrenerge, Ansprechbarkeit 784
- - Antagonismus 691–692
- - Herzmuskelzelle 390
- β_1-Rezeptoren 692
- - adrenerge 744
- - Noradrenalin, Übertragung 691
- - Schilddrüsenhormone 736
- β_2-Rezeptoren **691**, 696, 726, 755
- - Bronchialmuskulatur 472
- - Gefäßmuskulatur 428
- - Muskelarteriolen 700
- β_3-Rezeptoren, Glucagon 756
- - UCP-3 735
- ACh-Rezeptoren, muskarinische 183
- - nikotinische 183, 688
- ACTH 740
- Adaptationsverhalten 54–55
- adrenerge 688
- - Nervensystem, autonomes 686
- AMPA-Rezeptoren 278
- antigenspezifische, Lymphozytensystem 364–369
- Antikörper, Fc-Teile 350

- Apo-1 793
- AT_1-Rezeptoren 746
- AT-II-Typ-2/4-Rezeptoren 745
- Autorezeptoren 691
- Barorezeptoren/-sensoren 535, 694, 697–699
- Bitterrezeptoren 156
- Blaurezeptoren 99
- Calcitriolrezeptoren 761
- Catecholamine 691–692
- CD95 793
- Charakteristika 58–59, 61
- Chemokine 358
- cholinerge 686
- defekte, Lymphopoese, ineffiziente 369
- Dehnungsrezeptoren 471, 561, 694
- DHP-Rezeptoren 181, 185
- Duftstoffrezeptoren 159–160
- enzymgekoppelte 718
- Fas 793
- funktionelle Bedeutung 59
- ganglionäre Übertragung 688–689
- Gelenke 58
- Geruchsorgan 159
- GH-Sekretion 726
- Glucagon 755
- G-Protein-gekoppelte 718–719
- Hautrezeptoren 59
- Inaktivierung, Hormonwirkung 722
- Insulin 750
- intrazelluläre 717, **721**
- ionenkanalgekoppelte 718
- ionotrope 688
- Jacobson-Organ 162
- Konduktion 51
- Längenrezeptoren 214–215
- Leptinrezeptoren 763
- M_1-Rezeptoren 689–690
- M_3-Rezeptoren 689
- Mechanorezeptoren 126
- mechanosensitive 684
- Melanocortinrezeptoren 740
- Membranrezeptoren 169, 688, 718–721
- metabotrope 30
- Motilinrezeptoren 549
- Muskarinrezeptoren 682, 686, 689
  - G-Proteine 688
- Muskeln 58
- Muskelrezeptoren 214–216
- nikotinartige 686
- nikotinerge 688
- nikotinische 688
- NMDA-Rezeptoren 278
- Parasympathikus 395
- parasympathische Übertragung 689
- Parathyrin 758
- postsynaptische Strukturen 687–688
- posturale Programme 232
- präsynaptische 691
- Regelkreis 626
- Reninausschüttung 744
- Retinoid-X-Rezeptor (RXR) 721, 753, 760
- Rezeptorpotenzial, Transformation 55
- Ryanodinrezeptoren 181
- Scavenger-(Straßenkehrer-)Rezeptoren 604
- Sehnen 58
- Selektivität 51
- Sensoren 684
- somatische Rekombination 367
- Spannungsrezeptoren 215
- Sympathikus 395, **691**
- Synapse, nozizeptive 75
- $T_{1/2}$-Rezeptoren 154
- T_3-Rezeptoren 735
- Temperaturregulation 626
- Thermorezeptoren 472, 626
- Todes-Rezeptoren 793
- Transduktion 55
- Transformation 51
- Transportproteine 718
- TRH-Rezeptoren 735
- TSH-Rezeptoren 736–737
- Typen 687
- Tyrosinkinase-gekoppelte 718, **720**
- viszerale Afferenzen 684
- viszerale Sensibilität 61–62
- Warmrezeptoren 626
- zelluläre, Abwehrmechanismen, angeborene 349–350
- Zytokine 358–362
- Zytokinrezeptoren 726

β-Rezeptorenblocker 691
- Doping 779
- Herzstimulation, Beeinflussung 395

Rezeptormutation, ACTH 740
Rezeptorpotenzial 51
- amplitudenmoduliertes (AM-)Signal 51
- depolarisierendes, Transduktionskanäle, Öffnen 130
- Elektroretinogramm 97
- Fototransduktion 97
- Haarzellen 129
  - Corti-Organ 129
  - innere 132
- Hörnerv 133
- kochleäre Verstärkung 132
- RA-Rezeptor 55
- SA-Rezeptor 56
- Transduktionskanäle 142
- Vestibularorgane/-system 142–143

Rezeptor-Protein-Komplex 185
Rezeptorregulation 722
Rezeptor-Serin-Threonin-Kinase 717–718, **720**
Rezeptorspezifität, Hormone 717
Rezeptor-Tyrosin-Kinase 718, **720**
reziproke Hemmung, Längenrezeptoren 226
Rezirkulation, B-Lymphozyten 371
Rheobase 21
Rheologie, Blut 308–309
Rhesus-Antigene 329
Rhesusfaktor D 330
Rhesus-Inkompatibilität 329
Rhesus-negativ/-positiv 329
Rhesus-System 328–330
rheumatisches Fieber, akutes, Autoimmunkrankheiten 384
rheumatoide Arthritis 384–385
Rh-negative Mutter 381
Rhodopsin 92–94
- Aktivierung, Fototransduktion 96

Rho/ROK-Signalkaskade, gesteigerte Aktivität 201
Rh-positives Kind 381
Rhythmogenese, zentrale, Atmung 471
Riboflavin, Transport im Darm 577
Ribonuklease, Pankreassekret 555
5'-Ribonukleotide 151
Richtungsspezifität 114
- visueller Kortex 112

Riechen, choanales 151
Riechepithel 159
- Bulbus olfactorius 161

Riechknöpfchen/-kölbchen 159
Riechschleimhaut 158–159
- Basalzellen 158–159
- Bowman-Drüsen 159
- Geruchszellen 158–159
- Stützzellen 159

Riechvermögen 158
Riesenwuchs 725
Rigor 180
- Parkinson-Syndrom 788

Rima glottidis 138
riMLF (rostraler interstitieller Kern des medialen longitudinalen Faszikulus)
- Augenbewegungen 117–118
- Läsionen, Blicklähmung, vertikale 118

Rinde, Nieren 481
Rindenblindheit 287
Rindenfelder, primäre 282–284
Ringknorpel 138
Rinne-Versuch 136, *806*
Riva-Rocci-Methode, Blutdruckmessung 440
RNA-abhängige Proteinkinase (PKR), Expression, Interferone 363
Röntgenkontrastmittel, jodhaltige 735
Röteln-Virusinfektion
- Embryo-/Fetopathien 668
- Linsentrübung, fetale 668

Rotationsbewegung, längere 144
rotatorische Prüfung, Nystagmus, vestibulooptischer 149
rot-blind 102
Rotrezeptor(en)
- ausgebleichter 106
- Verschaltung 99

rot-schwach 102
Rot-Zapfen 93, 95–96
RPE65, Mutation 95
RPF s. renaler Plasmafluss
R-Proteine, Speicheldrüsen 551
Rubor, Entzündung 354
Rückenmark 52, **212–231**
- Durchtrennung, Reflexmuster 229–230
- Kältezittern 621
- Lokomotion 251–252

Rückenmarkquerschnitt 251
Rückenmarkschwindsucht s. Tabes dorsalis
Rückkopplung
- Cortisol 741
- glomerulotubuläre, Adenosin 511
- Golgi-Sehnenorgane 227
- kurze, hormoneller Regelkreis 716
- lange 716
- negative, Herzzeitvolumen 443
  - Hormone 715–716, 724
  - Parathyrin 757
- positive, Herzzeitvolumen 443
  - Hormone 724
  - hormoneller Regelkreis 716

Rückwärtshemmung
- Erregungsausbreitung, Neuronenverbände 37–38
- Motoneurone 226

Rückwärtsversagen, Herzinsuffizienz 443
Ruffini-Körperchen 53, 56–57
- Antwortverhalten 53
- SA-Rezeptoren 54
- Tiefensensibilität 59

Ruffled Border, Knochen 171
Ruhebedingungen, Lufttemperatur 623
Ruhedehnungskurve
- Bestimmung 454
- Compliance 454
- Herzaktion 409
- Skelettmuskelfasern 190

Ruheenergieverbrauch (REE) 588–589, 592
- Altersabhängigkeit 590
- Fettoxidation 598
- Gewichtsabnahme 596
- Körpergewicht 593

Ruhefrequenz, Sportler, Vagotonus 395
Ruhemembranpotenzial 9
- Nervenfasern/-zelle 5–13
  - Änderungen 11–13
  - elektrisches Feld 10
  - Entstehung 7
  - Ionenkonzentrationsgradient 7–10
  - Ionenpermeabilität 10
    - Änderungen 12
  - Kaliumgleichgewichtspotenzial 10
  - Natrium-Kalium-Pumpe 6–7
  - treibende Kräfte 6–11, 13
  - Verschiebungen 12–13

Ruhetremor, Parkinson-Syndrom 241
Ruheverbrauch, Muskulatur 193

Ruhigstellung, Schmerztherapie 79
runde Fenster 126, 128
RV (Residualvolumen) 457–458
RXR s. Retinoid-X-Rezeptor
RXR-PPARγ 753
Ryanodinrezeptor(en)
–elektromechanische Kopplung 181
–Herzmuskelzelle 391
–Typ 1 (RyR1) 392

S
Saccharase 566
–Kohlenhydratverdauung 565
Saccharose
–Verdauung 566
–Zufuhrempfehlungen 611
Sacculus 142
–Sinnesepithelien 142
Saccus endolymphaticus 141–142
Sättigung, Hypothalamus 561
Säureausscheidung
–Altersveränderungen 785
–Nieren 523
Säure-Basen-Haushalt 519–530
–Bicarbonat-Transport 503
–durch Diuretika 501
–Henderson-Hasselbalch-Gleichung 527
–Nieren 480
–Pankreassekret 556
–Parameter zur Beurteilung 528
–P_{CO2}-pH-Diagramm 527
–Regulation, renale 524
–Siggaard-Andersen-Diagramm 528
–Sodaflasche 521
Säure-Basen-Störungen 523–529
–Kompensationsmechanismen 523, 525–527
–primäre, Kennzeichen 523
–Regulierung 526
Säureflut 556
Säuremantel, Haut, Abwehrmechanismen, äußere 346
Säuren
–organische, Nieren 509
–titrierbare 506
– – Ausscheidung 525
– – Urin 504
Säureschutzmantel, Haut 648
Säuresekretion, Belegzellen, Magendrüsen 553
Sakkaden 115
–Fehllänge 118
sakkadische Dysmetrie 118
sakkadische Suppression 116
SA-Knoten-Zellen
–Sympathikusaktivierung 396
–Vagusaktivierung 396
SALT (skin-associated lymphoid tissue) 648
saltatorische Erregungsleitung 23–24
Salzappetit/-hunger 156, 536
Salzhaushalt, Temperaturregulation 633
salzig 151, **153**
Salzmangel
–ANP 536
–Wasserzufuhr 537
Salzresorption, Dünndarm 572
Salzsäure
–Belegzellen, Magen 552
–Konzentration, Magensaft 551
Salztransport, Darm 568–569
Salzüberschuss, Wasserzufuhr 537
Salzverlust, 21β-Hydroxylase-Mangel 744
Salz-Wasser-Bilanzstörungen 542–544
Samenbläschen 661
Samenflüssigkeit 661
Sammellinse
–Alterssichtigkeit 84
–Weitsichtigkeit 85
Sammelrohr 482, 493, **497**
–Adiuretin 497
–Aldosteron 746
–A-Zwischenzellen, protonensezernierende 497
–B-Zwischenzellen, bicarbonatsezernierende 497
–Funktionen 493
–Harnkonzentrierung 498
–Hauptzellen, Natrium-resorbierende 497
–Natrium-Chlorid-Kontrolle 497
–papilläres 482
–Schaltzellen 497–498
–Zwischenzellen 497–498
SA-Rezeptoren (slowly adapting) 54
–Konduktion 56
–rezeptive Felder 58
–Rezeptorpotenzial 56
–somatosensorischer Kortex 65–66
–Transduktion 56
–Transformation 56
Sarkolemm, glatte Muskulatur 195
Sarkomer 175–176
–Kraftentwicklung 179
sarkoplasmatisches Retikulum
–Calciumfreisetzung 199
–Skelettmuskulatur 176
sauer 151, **154**
Sauerstoff
–kalorisches Äquivalent 590
–Muskelarbeit 193
Sauerstoff-Antwortkurve, Atmung 472
Sauerstoffaufnahme
–Arbeit, leichte/schwere 773–774
–Energieverbrauch 587
–Erythrozyten 452
–Leistung, körperliche 773
–maximale, Lebensalter 782
– – Leistung 778
Sauerstoffbeatmung, Hyperthermie, maligne 639
Sauerstoffbedarf
–Leistung 772
–Schilddrüsenhormonmangel 736
Sauerstoffbindungskurve
–Anapyrexie 637
–2,3-Diphosphoglycerat 467–468
–Hämoglobin 465–466
–Linksverschiebung, Atmung in großer Höhe 476
–Myoglobin 468
–Rechtsverschiebung 467
Sauerstoffdiffusion 451
Sauerstoffdissoziationskurve 465
Sauerstoffdruckmessung *814*
–Platinelektrode *814*
Sauerstoffentkoppelung
–Bohr-Effekt 467
–Einflussfaktoren 466
–Gewebe 466–468
–Temperatureffekt 466
Sauerstoffextraktionsrate, Erhöhung, körperliche Arbeit 437
Sauerstoffkapazität, Blut *813*
Sauerstoffkonzentration, Inspirationsluft 450
Sauerstoffmangel 469
–Körpertemperatur 637
Sauerstoffmaximalkapazitäten, Hämoglobin 466
Sauerstoffpartialdruck (PO_2) 452, 469
–Abnahme, Durchblutungsregulation 430
–Altersveränderungen 784
–Hämatokrit 307
–kritischer 468–469
–Nieren 481
–Ventilationsantwortkurven 472
Sauerstoffradikale
–Apoptose 793
–Entgiftung 790
–Entzündungsmediatoren 354
–Granulozyten, neutrophile 320
–Produktion 350
Sauerstoffsättigung
–Gewebe 466
–Hämoglobin 466
–REM-Schlaf 475
Sauerstofftransport 465–469
–Atmung in großer Höhe 476
Sauerstoffverbrauch
–Herzfrequenz 438
–Herzzeitvolumen 438
–Knochen 170
–Nieren 481, 495
–Schilddrüsenhormone 735
–Schlagvolumen 438
–Tubulussystem 493
Sauerstoffvergiftung 476
Sauerstoffverteilung, Kreislauf 468
Sauerstoffvorräte 468–469
α_1-saures Glykoprotein (AGP) 714
Schlangengift, neuromuskuläre Erregungsübertragung, Blockade 185
Scala
–media **126**, 127–128, 141
–tympani 126–128
–vestibuli 126–128
Scavenger-(Straßenkehrer-)Rezeptoren 349
–LDL 604
SCF 360
Schädel, MRT 261
Schalendurchblutung, verminderte 622
Schall 122–123
–Amplituden- und Frequenzdiskriminierung/-modulation 124
–Fourier-Analyse 123
Schallanalyse
–Frequenzdispersion, Cochlea 128
–räumliche, Cochlea 126
Schallcodierung, auditorischer Nerv 132–133
Schalldruckpegel 123–124
–Hörschwelle 124
–Lautstärke 124
–niedrigster hörbarer, Hörschwelle 123
–physikalischer 124
–Schmerzschwelle 124
Schallempfindungsstörungen 135–136, 139
–Knochenleitung 136
–Luftleitung 136
–Schwellenaudiometrie 136
Schallfrequenz
–Analyse 132–133
–Ortscodierung 132
Schallgeschwindigkeit 122
Schallintensität, höhere, Hörnervenfasern 133
Schallleitungsstörungen 135
–Knochenleitung 136
–Luftleitung 136
–Schwellenaudiometrie 136
Schalllokalisierung 134
–Olivenkernkomplex, oberer 134–135
–Vertikale 135
Schallrichtung, Phasenkopplung 133
Schallübertragung, Dämpfung 125
Schallverarbeitung, Komponenten 128
Schallweiterleitung, Mittelohr 125
Schallwelle
–Amplitude 122
–Frequenz 122
–Wellenlänge 122
Schaltstücke, Pankreasdrüsen 555
Schaltzellen, Sammelrohr 497–498
Schatten, Erythrozyten 316
Schaumzellen, Arteriosklerose 430
Scheide, Lubrikation 662
Scheinbewegung 108
Scheinerscher Versuch *802*
Scheitel-Fersen-Länge 672
Schenkelhalsfraktur, Osteoporose 170
Schielamblyopie 109
Schielen 109, **118**
Schilddrüse
–Architektur, funktionelle 732
–Durchblutung 732

- Hormone 710
- Jodakkumulation 734
- Jodaufnahme 732
- Überfunktion 725
- - Hypermetabolismus 591
- Unterfunktion, Hyperprolaktinämie 728

Schilddrüsenfollikel 732
Schilddrüsenfunktion, Beurteilung 735
Schilddrüsenhormone 721, **732–737**
- Atemantrieb 472
- Blut 736
- Entwicklung, fetale und kindliche 735
- Erythropoietin 736
- Fettstoffwechsel 736
- GFR 736
- GH-Sekretion 726
- Gluconeogenese 736
- Glykogenolyse 736
- Grundumsatz 735
- Herz-Kreislauf-System 736
- hypothalamisch-hypophysäre Kontrolle 734
- Jodaufnahme 734
- Knochenbildung 169
- Körpertemperatur 629
- Lipolyse 736
- Lipoprotein-Lipase 736
- Mangel 736–737
- Menstruationszyklus 736
- Metabolismus 736
- Nieren 736
- Nierenfunktion 514
- Plasmatransport 733
- Proteinsynthese 605
- Sauerstoffverbrauch 735
- Sekretion, Regulation 734
- Skelettmuskel 736
- Sympathikus 736
- Synthese, Jod 732
- - Regulation 734
- - Verminderung 734
- TRH-/TSH-Sekretion 735
- tubulärer Transport 736
- Überschuss 737
- Wärmeproduktion 735
- Wirkungen 735–737

Schilddrüsenkarzinom, medulläres (C-Zell-Karzinom), Calcitonin 762
Schilddrüsenszintigraphie 734
Schildknorpel 138
Schiötz-Tonometer *804*
Schizophrenie
- Halluzinationen, akustische 294
- Hemisphärenunterschiede 294

Schläfrigkeit, Orexinmangel 266
Schlaf 64, **696**
- adrenerge Neurone 266
- Altersveränderungen 787
- ARAS (aufsteigendes retikuläres Aktivierungssystem) 265
- Atmung 263, 474–475
- Aufnahmebereitschaft 263
- Blutdruck 696
- cholinerge Neurone 266
- Dauer 264–265
- EEG-Aktivität 263
- Füllschlaf 264
- Helligkeitsschwankungen 267
- Hirntumoren 265
- Kernschlaf 264
- Körpertemperatur 268
- Mechanismen 265–266
- Mediatoren 265
- Melatonin 266
- Muskeltonus 263
- Nachtarbeit 268
- Nuklei, suprachiasmatische (SCN) 266
- orthodoxer 263
- - Nucleus tractus solitarii 265
- - Tryptophan 265
- Oszillatoren, endogene 267
- paradoxer 263
- Parasympathikus 263, **696**
- Phänomenologie 263
- Rhythmogenese 266
- Schrittmacher 267
- Serotonineinfluss 265
- Stadien 263
- Tag-Nacht-Folge 267
- Tiefe, wechselnde 263
- Uhrzeit 267
- Veränderungen 263
- Zeitgeber, externer 267
- Zirbeldrüse 266
- zirkadiane Rhythmik 266

Schlafapnoe 263, 474
Schlafentzug 268–269
- antidepressive Therapie 269
- kompletter 268–269

δ-Schlaf-induzierendes Peptid 265
Schlaflosigkeit, Hyperthyreose 737
Schlafmittelvergiftung, Harnalkalisierung 500
Schlafrhythmus, SCN-Neurone 266
Schlafstadien, EEG 263
Schlafstörungen, Cushing-Syndrom 743
Schlaf-Wach-Rhythmus 262–270
- endogener 268
- Raphekerne 265
- zirkadianer 269

Schlaganfall
- Capsula-interna-Syndrom 208
- Hypertonie, arterielle 444

Schlagvolumen 408
- Austreibungsphase 408
- Hyperthyreose 737
- körperliche Arbeit 438
- Sauerstoffverbrauch 438

Schleifendiuretika 499–500
schleimhautassoziiertes Lymphgewebe 383
Schleimhautflora, Abwehrmechanismen, äußere 346
Schlemm-Kanal 81, 92
Schlitzmembran, Glomerulus 489
Schluckakt, Phasen 547
Schlucken 546
- fetales, Fruchtwasser 669
- ösophageale Phase 548

Schluckreflex, Hirntod 47
Schluckzentrum, Hirnstamm 546
Schmerzempfinden/-empfindung 76–77
- verstärkte 71
- zirkadiane Rhythmen 267

Schmerzen 68–80, 696–697
- s. a. Nozizeption
- ADH-Sekretion 730
- affektive Bewertung 76
- Aktivierung, Narkose 697
- chronische 75
- CRH-Freisetzung 740
- dumpfe 72
- Empfindung 70
- Erbrechen 704
- GH-Sekretion 726
- helle 72
- Hemmung, deszendierende 77
- Kältetherapie 79
- Kurzwellentherapie 79
- Lokalisation 76
- neuropathische 72–73
- - Zoster-Neuralgie 75
- nozizeptive 70
- Organisation, zentrale 75–77
- projizierte 72
- Reizstärke 76
- Thermotherapie 79
- übertragene 73–74
- - Head-Zonen 684
- - Koronarinsuffizienz 73
- vegetative Reaktionen 76
- viszerale 684
- Wärmeanwendungen 79
- Wahrnehmung, sensorisch-diskriminative 76

Schmerzgedächtnis 75
Schmerzrezeptoren, Juckreiz 61
Schmerzschwelle, Schalldruckpegel 123–124
Schmerzsinn s. Nozizeption
Schmerztherapie 77–80
- Akupunktur 79
- COX-Hemmer 79
- Gegenirritation 79
- Glucocorticoide 79
- Ko-Analgetika 77
- Lokalanästhetika 77–78
- medikamentöse 77–79
- nichtmedikamentöse 79–80
- Nichtopioid-Analgetika 77
- Opioid-Analgetika 77
- Ruhigstellung 79

Schmerzunempfindlichkeit, angeborene 69
Schmerzverhalten 76–77
Schnappatmung 474
Schnellkraft 771
Schock
- Adrenalin 443
- Angiotensin II 443
- CRH-Freisetzung 740
- endokriner 442
- hämorrhagischer 311
- hypovolämischer 442–443
- - Vasopressin 443
- kardiogener 442
- Kreislauf, Zentralisation 442
- Multiorganversagen 442
- neurogener 442
- Nierenversagen, akutes 442
- Noradrenalin 443
- Parasympathikus 685
- septischer 442
- spinaler 230, 707
- - Querschnittslähmung 706
- Sympathikotonus 442
- Sympathikus 685
- Transfusionszwischenfall 330
- traumatischer 442
- Wiedererwärmung 637

Schreckreflex, Amygdala 299
Schrittmacher 393
- künstlicher, EKG 402
- Schlaf 267

Schrittmacherkanal, Geschmackszellen 154
Schrittmacherzellen, Fehlfunktion, Colon irritabile 201
Schuppenflechte 649
Schwachsichtigkeit 104
Schwächegefühl, Hitzschlag 639
Schwangerschaft
- Calcitonin 762
- Diabetes mellitus 753
- Erbrechen 704
- Estriol 671
- HCG 671
- Hormonkonzentration im Plasma 671
- HPL 671
- Hyperpigmentierung 647
- Östradiol 671
- Progesteron 671
- Prolactinspiegel 728

Schwefelsulfat, Gehalt und Konzentration 540
Schwefelwasserstoff, Wahrnehmungsschwelle 158
Schweißdrüsen 648
- apokrine 648
- - Wärmeabgabe 625
- ekkrine 648
- ektodermale Dysplasie 638
- Sudomotoneurone 689

Schweißsekretion
–Elektrolytverluste 633
–Erbrechen 704
–Temperaturregulation 627
–Wärmeakklimatisation 630
Schwellenabwanderung, reversible, Schallempfindungsstörungen 135
Schwellenaudiometrie 136–137
–Schallempfindungsstörungen 136
–Schallleitungsstörungen 136
–Schwerhörigkeit, retrokochleäre 136
Schwellensenkung, Adaptation 105
Schwellensubstanz
–Bicarbonat 503
–Phosphat 504
schwere Ketten, Antikörper 367
Schwerhörigkeit 135–139
–Cochlea-Implantate 52
–erbliche 131
– – Connexin 26 (Cx26), Mutationen 131
– – nichtsyndromische 130
– – syndromische 130
–nichtsyndromische, Myosin 7a (Myo7a), Mutationen 131
–retrokochleäre, Schwellenaudiometrie 136
Schwerkraft
–Druck, arterieller 426
– – hydrostatischer 425
– – intravasaler 426
– – venöser 426
–Kreislaufsystem 425
–Lungenkreislauf 439
Schwindel
–Hitzschlag 639
–NNR-Insuffizienz 744
–Orthostasesyndrom 437
Schwingung, Basilarmembran 126
Schwingungsmaxima, Wanderwelle 128
Schwitzen, Wärmeabgabe 632
Schwitzschwelle
–Heraufsetzung 632
–Wärmeakklimatisation 630
SCN-Neurone, Schlafrhythmus 266
Second Messenger **30**, 682
–G-Proteine 689
–Knochenzellen 169–170
Segmentation, Kolon 550
Sehachse, Veränderung, Lernen, motorisches 248
Sehbahn 110–112
–subkortikale Zentren 112
–Umschaltung 112
–Verlauf 112
–zentrale 110–115
Sehbahnfunktion, Prüfung, objektive 114
Sehbahnläsion 110
–Gesichtsfeldausfälle 112
Sehen 51
–Adaptation 104
–im Dunkeln 105
–Informationsverarbeitung, parallele 113
–photopisches 95
–räumliches 108–109
–skotopisches 95
Sehfarbstoff 92–93
Sehnen, Rezeptoren 58
Sehnenreflex 223
Sehnerv 81
Sehprobentafeln 104, *803*
–Soll-Entfernung 104
Sehpurpur 92–93
Sehrinde 89
–primäre 112–113
– – Organisation 115
Sehschärfe 103–106, *803*
–Bestimmung 103–104, *803*, *805*
–Fovea centralis *803*
–Leuchtdichte 105
Sehstörungen, Orthostasesyndrom 437
Sehstrahlung, Thalamus 110
Sehwinkelgrad 83
Seifen, Hämolyse 316
Seitenplattenmesoderm, Derivate 667
Sekretin 558, 562, **564**, 712, 750
–Magen-Darm-Trakt 561
Sekretion 569
–duodenale 559
–Galle 556–559
–Leber 556–559
–Magen-Darm-Trakt 550–559
– – Regulation 559–564
–Magendrüsen 552
–Magensaft 551–552, 554
–Pankreas 555–556
–Speichel 551
Sekundärantwort, immunologisches Gedächtnis 380
Sekundärbehaarung 725
sekundäre Geschlechtsmerkmale, Testosteron 653
Sekundärfollikel 654, 657
Sekundärhaare 672
Sekundenkapazität, exspiratorische 459
Selbsttoleranz, zentrale
–Anergie 370
–B-Zellen, unreife 370
–T-Lymphozyten 371
Selektine, Entzündung 357
Selektion
–Bewegungsdurchführung 204
–B-Zellen 370
–T-Zellen 371
Selektivität, Ionenkanäle, ligandengesteuerte 30
Selen, Funktion/Referenzwerte 610
semantisches Gedächtnis 274
Semilunarklappen 405
Seminogelin 661
Sensibilisierung
–Nozizeptoren 69
–zentrale, nozizeptive Reize 75
Sensibilität
–somatische 50
–somatoviszerale 50
–viszerale 50, 61–62
– – Konduktion 61
– – Transduktion 61
sensorische Afferenz, Bewegungen 205
sensorische Aphasie 291–292
sensorische Information, Verarbeitung, Kortex 285
sensorische Reafferenz
–motorischer Kortex 210
–Pyramidenbahnneurone 210
sensorische Transduktion, Vestibularorgane 142–143
sensorischer Kortex
–Emotionen 300
–Wahrnehmung 66
sensorisches System 3, 49–164
Sensorpotenzial s. Rezeptorpotenzial
SEP (somatosensorisch evoziertes Potenzial) 259
Sepsis 379
–Diabetes mellitus 754
–IL-6 362
septischer Schock, Hypotonie, arterielle 201
Sequestration, Erythrozyten 316
Serin 605
Serotonin 712–713
–Aldosteron, Synthese 744
–ARAS 285
–endokrine Zellen, Darm 561
–Energieaufnahme/-verbrauch 594
–Entzündungsmediatoren 354
–Entzündungsschmerz 70–71
–GH-Sekretion 726
–Gliazellen, Transmitter 42
–hämostatischer Pfropf 333
–Juckreiz 61
–Magen-Darm-Motorik 560
–Prolactinspiegel 728
–Raphekerne 693
–Schlaf 265
–Sympathikus, supraspinale Kontrolle 693
–Thrombozytenaggregation 332
–Wirkung, inhibitorische 32
Sertoli-Zellen 658–660
–Opioide 661
–Prostaglandine 661
–Proteine/Steroidhormone 661
–Wachstumsfaktoren 661
Serumgegenprobe, AB0-Blutgruppen 330
Serumharnstoffspiegel, Ernährung, eiweißreiche 600
Sexualfunktionen, Altersveränderungen 786
Sexualhormon-bindendes Globulin s. SHBG
Sexualhormone s. Sexualsteroide
Sexualorgane, Hormone 711
Sexualsteroide
–Einteilung 652
–GH-Sekretion 726
–Mangel 743
–Wirkung 652–653
sexuelle Aktivität, Alter 786
sexuelle Differenzierung, Testosteron 653
sexuelle Erregung 662
SHBG (Sexualhormon-bindendes Globulin) 714
SH2/3-Domänen, Proteine 720
Shunt, physiologischer 464–465
Shy-Drager-Syndrom 699
SIADH (Syndrom der inappropriaten ADH-Sekretion) 731
Sichelzellanämie 327
–Erythrozyten, Verformbarkeit 315
Side-Chain-Cleavage-Enzym 738–739
Siebbeinplatte 158–159
–Bulbus olfactorius 161
Siggaard-Andersen-Nomogramm, Säure-Basen-Status 528
Signalcodierung, Vestibularsystem 142
Signale, Speichern und Abrufen, Einlesen, Strukturen 275
Signalerweiterung, intrazelluläre, Hormone 716
Signalleitung, Knochen 170
Signalmoleküle, Energieaufnahme 593–594
Signaltöne 122
Signal-Transducer-and-Activator-of-Transcription-Proteine (STAT) 720
Signaltransduktion/-übertragung
–Duftstoffrezeptoren 159
–endokrine 709
–Geruchszellen 159
–Geschmacksqualitäten 154–155
–gustatorische 155
–Hormone 709
–Insulin 750–751
–intrazelluläre, Gain-of-Function-Mutationen 722
– – Hormone 717
– – Membranrezeptoren 718
–somatosensible Afferenzen 64
–Störungen 719
Signalverarbeitung
–Cochlea 126–131
–Netzhaut 92–100
Signalwege
–intrazelluläre, T-Zell-Antigenrezeptor-aktivierte 374
–Muskelzelle, glatte 459
Sildenafil 430
simple cells, visueller Kortex 112
Simultankontrast 104
Single-Photon-Emissionscomputertomographie (SPECT) *817*
Single-Unit-Muscles 196
Singulet-Sauerstoff 350
Sinnesepithelien, Sacculus/Utriculus 142
Sinneskanäle 52–53
–Somatosensorik 52
Sinnesleistungen, Ohr 123–124
Sinnesmodalitäten 51

Sinnesorgane, Altersveränderungen 789
Sinnesphysiologie, subjektive 66–67
Sinnesreize, somatosensorische, Spezifität 52
Sinnesrezeptoren, Selektivität 51
Sinneszellen
–primäre 51
– – Rezeptorpotenzial, Transformation 51
–sekundäre 51
– – Geschmackszellen 153
Sinus urogenitalis, Derivate 667
Sinus-(SA-)Knoten 392
–Depolarisation, diastolische 393
–Erregung, EKG 399
–Parasympathikus 395
Sinusrhythmus, normaler, EKG 400
Skabies 61
skandierende Sprache 247
Skatol, Wahrnehmungsschwelle 158
Skelett, Embryo 667
Skelettfasern/-muskulatur **174–193**, 467
–Aktin 175
–Aktinfilament 177
–α-Aktinin 179
–Aktin-Myosin-ATPase-Aktivität 189
–Aktin-Myosin-Interaktion, Messung 181
–Aktionspotenzial 183
–Arbeitsdiagramm 190
–ATP-Bedarf 189
–ATP-Bildung 193
–Aufbau 174
–Calciumsensitivität 191
–Charakteristika 175
–Dehnungswiderstand 190
–dickes Filament 176
–dünnes Filament 175
–Einzelzuckungen 191
–elektromechanische Kopplung 181–182
–Elektrophysiologie 183–187
–Endplattenpotenzial 183, 185
–Energieproduktion 189
–Erregungsfrequenz 191
–Fasertypen 188–189
–Fusionsfrequenz 191
–Gesamtkraft 191
–kontraktile Filamente 176
– – Aktivierung 183
–Kontraktion 179, 182
– – ATP-Umsatz 193
– – Formen 190
– – Geschwindigkeitsfaktoren 182
–Kontraktionskraft 190–192
–Kontraktionszyklus 179–180
–Kraftentwicklung 198
–L-System 179
–Membranpotenzial 198
–Miniaturendplattenpotenziale 185
–motorische Einheit 175
–Muskelaktionspotenzial 185
–Muskellänge 190
–Muskelmechanik 190
–Myofibrillen/Myofilamente 175
–Myomesin 179
–Myosin 176
–Myosinfilament 177–178
–Myosinköpfe 177
–Myosinschwänze 177
–Potenzialentstehung 185
–Proteinzusammensetzung 178
–Relaxation 182
– – Geschwindigkeitsfaktoren 182
–Ruhedehnungskurve 190
–Sauerstoffschuld, Milchsäure 467
–Schilddrüsenhormone 736
–Strukturproteine 178–179
–Substratverbrauch 193
–Superposition 191
–Tetanus 191–192
–Titin 179
–Triaden 179
–Tropomyosin 175
–Troponin 175
–T-System 179
–Verkürzungsgeschwindigkeit 192
–Wirkungsgrad 192
Skelettfluorose 610
skelettomotorische Schleife, Basalganglien 235
skin-associated lymphoid tissue (SALT) 648
Sklera 81
Skorbut, Vitamin-C-Mangel 609
Skotom
–homonymes 112
–parazentrales 112
skotopisches Sehen 95
Slow-Wave-Sleep 263
SMA (supplementär-motorische Area) 211–212
–Aktivierung 211
–Bewegungen, komplexe 212
–Projektion 211
Snellen-Haken 104
Snellius-Brechungsgesetz 82
SNr-Neurone 238
Sodaflasche, Säure-Basen-Haushalt 521
Sodbrennen 547
Sofortpigmentierung, UVA 647
Sojaprodukte, Phytosterole 604
Soll-Entfernung, Sehprobentafeln 104
Sollwert, Hormone 715
Sollwertverstellung
–Anapyrexie 637
–Fieber 640
–Körpertemperatur 628
Solvent-Drag-Phänomen 570–571
Soma 1–2
somatische Hypermutation, immunologisches Gedächtnis 380
somatische Rekombination
–Antikörper 367
–Rezeptoren 367
Somatoliberin 710
Somatomedin C 726
Somatomedine
–Knochenbildung 169
–Osteoblasten 168
Somatosensibilität/-sensorik 50–51
–Sinneskanäle 52
somatosensible Afferenzen
–Bewusstseinszustand 64
–Gesicht 64
–Hinterstrangsystem 62
–Hinterwurzel 62
–lemniskales System 63–64
–Nerven, periphere 62
–Signalweiterleitung 64
–Thalamus 63–64
–ventrobasaler Komplex 63
somatosensorisch evoziertes Potenzial (SEP) 259
somatosensorische Information
–Spinozerebellum 246
–Verarbeitung, Kortex 286
somatosensorischer Kortex 52, **64–65**, 284
–Aufbau 64
–Empfindungsstörung, dissoziierte 76
–Funktion 65–66
–Kolumnen 65
–modularer Aufbau 66
–primärer 64, 206, **283**
–Projektionen 64
–RA-Rezeptoren 65–66
–SA-Rezeptoren 65–66
–sekundärer 64, 66, 283
–somatotope Karten 65
somatosensorisches System, thalamokortikale Projektionsgebiete 65
Somatostatin 710–712, 723, **726**
–Aldosteron, Synthese 744
–Energieaufnahme/-verbrauch 594
–Insulinsekretion 750
–Ösophagustonus 547
–Prolactinspiegel 728
–Wirkungsweise 562
–δ-Zellen 748
somatotope Karten
–Körperoberfläche 65
–somatosensorischer Kortex 65
somatotopische Organisation, Hinterstrangbahnen 62
somatotrope Zellen 723
Somatotropin 710
Somatotropin-Release-Inhibiting-Faktor (SRIF) 710
somatoviszerale Sensibilität 50
Sommerruhe, Wärmeakklimatisation 632
Somnolenz
–Hypothalamustumoren 265
–durch IL-1 355
Sonderdiäten 612
Sonnenbrand 71, **638**
Sonnenstich 638
Sopran (Singfrequenz) 138
Southern-Blot *820*
Spätpigmentierung, UVB 647
spannungsgesteuerte Ionenkanäle 14–17
Spannungsklemme 8, *798*
Spannungskontrollsystem, Golgi-Sehnenorgane 227
Spannungsrezeptoren
–Lokalisation 215
–Verhalten, funktionelles 215
Spasmolytika, Embryo-/Fetopathien 668
Spastik 222, **234**
SPECT (Single-Photon-Emissionscomputertomographie) *817*
Speichel
–Aufgaben 551
–Flussrate/Menge 551
–IgA 366
Speicheldrüsen 551, 681
–Acetylcholin 687
–Innervation 688
–Sekretion 551
–VIP 687
Speichelsekretion 151
–Erbrechen 704
–kephale Phase 563
–Regulation 563
Speicher, Makronährstoffe 600
Speicherbedarf, Nährstoffe 609
Speicherung, distributive, Informationen 274
Speiseröhre s. Ösophagus
Spektroskop *811*
Spektroskopie
–Blut *811–812*
–Hämoglobin *811*
–klinische Anwendung *811*
Sperm Oocyte Activating Factors (SOAF) 664
Spermatiden 655, 659, **660**
Spermatogenese 655, **658–660**
–Endotheline 660
–FSH/Testosteron 661
spermatogenetische Effizienz 660
Spermatogonien 655, **658–660**
Spermatozoen/Spermatozoon 660
Spermatozyten 660
–I./II. Ordnung 659
–primäre/sekundäre 655, **660**
Spermien/Spermium 655, 659–660
–Akrosomreaktion 663–664
–Aszension 663
– – Tuben 663
–Entwicklung 658
–Fertilisierungsfähigkeit 661
–Kapazitation 662
–Kortikalreaktion 664
–Reifung 660–661
Spermiogenese 660–661
sphärische Aberration 83

sphärische Refraktionsfehler 87
Sphärozyten 316
Sphärozytose, hereditäre 315
Sphincter Oddi 557
Sphingomyelin, Fruchtwasser 669
Spillover, Durchblutungsregulation 428
spinale Kontrolle, Lokomotionsgenerator 250
spinaler Schock 230, 707
spinalisierte Tiere, Lokomotion 251
Spindelpause 216, **224**
spinothalamischer Trakt 78
spinozerebellarer Trakt 246
– dorsaler, rostraler, ventraler bzw. zervikaler 246
Spinozerebellum 243, **246–247**
– Aufbau 246
– Bewegungsdurchführung, Kontrolle 247
– deszendierende Traktsysteme 247
– Efferenzkopie 247
– Korrektursignale 247
– Läsionen 247
– Muskeltonus, Kontrolle 247
– Projektion 246
– somatosensorische Information 246
Spirometer/-metrie 455
– Ruhedehnungskurve, Bestimmung 454
Spironolacton **501**, 717, 746
Spitze-Welle-Komplex, EEG bei Epilepsie 257
Split-Brain-Patienten
– Gefühle 302
– Hemisphäreninteraktionen 293
Split-Ejakulat 662
Spontanatmung, Ausfall, Hirntod 791
Spontannystagmus 147
– vestibuläre Störungen 148
Sprachaudiometrie 136
Sprachdominanz 290, 292–293
Sprache 290
– Elemente, verstehbare 139
– Geräusche 123
– Hemisphärendominanz 293
– Klänge 123
– Produktion 283
– Reizverarbeitung 292
– skandierende 247
Sprachenshift 290
– Plastizität, Kortex, unreifer 290
Sprachlautbildung, Störungen 290
Sprachleistungen, Hemisphärendominanz 291
Sprachstörungen 275
Sprachverarbeitung, Gehirn, Wernicke-Geschwind-Modell 292
Sprachverständnis 283
Sprachzentrum, Links-/Rechtshänder 293
Spreading Depression, EEG bei Epilepsie 257
Sprechen 137–139
– Kontrolle, zentrale 138
– Prozesse beim Vorgang 137–138
– im Schlaf 264
Sprue, Malassimilation 576
Spülfunktion, Blut 306
Spurenelemente 608
– Funktion/Toxizität 610
Squalen 604
SREBP (Sterol-Regulation-Element-Binding-Protein) 603
SRIF (Somatotropin-Release-Inhibiting-Faktor) 710
Stachelzellschicht, Haut 645
Stäbchen 92–93
– Lichtempfindlichkeit 93
Stäbchenantwort, Elektroretinogramm 97
Stäbchenmechanismus, Netzhaut 98
Stäbchenmonochromasie 105
Stärke 311
– α-Amylase 565
– resistente 611
– Verdauung 566
Stammmuskulatur, Nucleus fastigii 247
Stammspermatogonien 660
stammzellbiologische Aspekte, Reproduktionsmedizin 674–677
Stammzellen 321–322
– embryonale 675–676
– Funktionspool 322
– multipotente 675
– pluripotente 675–676
– Pools 321–322
– Proliferationspool 321
– – Funktionspool 322
– Regulation 321
– Reifungspool 321, 323
– totipotente 675
Standardbicarbonat 521
– Alkalose/Azidose, metabolische/respiratorische 528
standing osmotic gradient 570
Standkorrektur 231
– posturale Programme 231
Standmotorik, vestibulospinale Reflexe 148
Standphase, Steuerung, Ib-Afferenzen 227–228
Stapediusreflex 125
Stapes 125, 128
– Auslenkung, statische 127
Staphylococcus epidermidis, Hautflora 648
Staphylokokken-Enterotoxine, T-Zellen, CD4-positive, Stimulierung 379
StAR (Steroidogenic-Acute-Regulatory-Protein) 738, 740
Stargardt-Makuladegeneration 95
Starre
– α-/γ-Starre, Dezerebrierung 233
– Wärmeakklimatisation 632
Startkraft 771
STAT (signal transducers and activators of transcription) 358
static recoil pressure 455
Statine 723
statische Funktion, Maculaorgane 143
statischer Blutdruck 423
statischer Retraktionsdruck, Lunge 455
STAT-Proteine 720
Steatorrhö
– Blind-Loop-Syndrom 579
– Malassimilation 576
Stechapfelform, Erythrozyten 316
Steigbügel 125
Steißlage 673
Stellknorpel 138
Stellreflexe 231
Stellungssinn 58
Stereovilli/-zilien
– Haarzellen, Ausrichtung 129
– – Corti-Organ 126, 129
Sternzellen (Kleinhirn) 242
– Hemmung 245
Steroidbiosynthese 738
– ACTH 740
– Cholesterin 738
– Enzymdefekte 743
Steroiddiabetes, Cushing-Syndrom 743
Steroidhormone **713**
– Embryo-/Fetopathien 668
– Fruchtwasser 669
– Galle 556, **558**
– Osteoblasten 168
– Sertoli-Zellen 661
Steroidogenic-Acute-Regulatory-Protein (StAR) 738, 740
Sterol-Regulation-Element-Binding-Protein (SREBP) 603
Stevens-Potenzfunktion 67
Stickstoffbilanz
– Energieaufnahme 608
– Krankheiten 608
– Proteinbedarf 607
Stickstoffmonoxid s. NO
Stickstoffstoffwechsel, Nieren 480
Stillzeit s. Laktation
Stimmbänder 138
– Länge, Stimmlage 138
– Stellung 139
Stimmbildung 138
– subglottischer Druck 138
Stimmbruch, Testosteron 653
Stimme
– Altersveränderungen 785
– Ansatzrohr 139
Stimmfrequenz, Veränderungen 138
Stimmgabelprüfungen *805–806*
Stimmlage, Stimmbänder, Länge 138
Stimmlippen 138
– Bernoulli-Schwingung 138
Stimmmuskeln 138
Stimmritze 138
Stimulanzien, Doping 779
Stimulationstests
– Adenohypophyse 724
– Neurohypophyse 725
Stimulationsttests, Adenohypophyse 724–725
Stimulusamplitude, Haarzellen, innere 132
Stirnhirnschäden, basale, Amnesie, retrograde 276
Stöchiometrie 495
– Henle-Schleife, dicke 496
Stoffaustausch
– Blut 421
– Filtration 421–423
– Gewebe 421
– lipidlösliche Substanzen 421
– Mikrozirkulation 421
– Plazenta 669
– Resorption 421–423
– Wasser 421
– wasserlösliche Substanzen 421
Stofftransport, Nervenfasern 27–28
Stoffwechsel
– GH 727
– postprandialer 600–608
Stoffwechselaktivität, Lernen 275
Stoffwechselbrennwerte, Makronährstoffe 598
Stoffwechselstörungen 600
– Urämietoxine 515
STPD-Bedingungen (standard temperature, pressure, dry), Kalorimetrie, indirekte *816*
Strabismus 109, 114, **118**
Strahlengang, Augenspiegel *804*
Strahlentherapie, Ödeme 423
Strahlung 623
– Embryo-/Fetopathien 668
– kosmische, Alterungsprozess 789
Stratum
– basale 644–645
– corneum 646
– ganglionare/moleculare, Kleinhirn 242
– granulosum, Haut 645
– – Kleinhirn 242
– lucidum 645–646
– papillare/reticulare, Dermis 646
– spinosum 645
Streckreflex, gekreuzter 76, 229
Streptokinase, Thrombolyse 340
Streptomycin, Schallempfindungsstörungen 135
Stress
– ADH-Sekretion 730
– Catecholamine 629
– CRH-Freisetzung 740
– emotionaler, Parasympathikus/Sympathikus 685
– GH-Sekretion 726
– Glucagonsekretion 755
– Hyperglykämie 742
– Insulinsekretion 750
– Insulinspiegel 742
– Prolactinspiegel 728
Stressanalgesie 77
Stresshormone 724
– GH 727

Streulinse, Kurzsichtigkeit 85
Stria(-ae)
- distensae, Cortisol 742
- - Cushing-Syndrom 743
- vascularis, Corti-Organ 127, 130
Striatum 234
- ventrales, Emotionen 300
Stridor, exspiratorischer 460
Ströme
- transmembranöse 20
- - Ableitungen, intrazelluläre *798*
Strömung
- laminare 417
- - Geschwindigkeitsprofile 417
- - Hagen-Poiseuille-Gesetz 458
- turbulente 417
- - Geschwindigkeitsprofile 417
Strömungsgeschwindigkeit
- Aorta 416
- Arterien 420
- Blut 416
- Kapillaren 416, 420
- Kreislaufabschnitte, Blutdruck 416
- Venen 420
Strömungswiderstand 458–459
- Atemmechanik 453
- Gefäßradius 417
- Herzzeitvolumen 417
- Kontrolle 458
- Kreislaufregulation 426
- Mucusproduktion 458
- Muskelgefäße, Muskelarbeit 699
- Nierendurchblutung 483
- Nierengefäße 483–484
- Tiffeneau-Test 460
Stromapplikation, extrazelluläre, Nervenzelle 20
Strombahn, terminale 421
Stromeinleitung
- extrazelluläre, Erregungsauslösung 20
- intrazelluläre, Erregungsauslösung 19
Stromimpulse, elektrophysiologische Registrierungs- und Reizanordnungen *801*
Strompuls 420
Strom-Spannungskurve
- Ionenkanäle 396
- Linksverschiebung 397
- Rechtsverschiebung, cAMP 396
Stromstärke, Blut 416
Strukturproteine, Skelettmuskulatur 178–179
Struma 736
- Ernährung 611
- euthyreote 736
- hyperthyreote 736
- hypothyreote 736
- Jodmangel 610
- multinodosa, Schilddrüsenszintigraphie 734
ST-Strecke, EKG 401
Stuart-Prower-Faktor 334
Stützreaktion
- Dehnungsreflexe 232
- positive 232
Stützzellen
- Geschmacksknospen 152
- Riechschleimhaut 159
Stuhl 550
- Volumen, tägliches 550
- Wasserverluste 532
Stumpfschmerz, Amputation 73
24-Stunden-Herzfrequenz, Akzelerometrie 592
subjektive Audiometrie 136
subkortikale vaskuläre Demenz 788
subkortikale Zentren, Sehbahn 112
subneuraler Faltenapparat, Skelettmuskulatur 183
Subprogramme, Haltereflexe/Haltung 231
Substantia nigra 235
- dopaminerges System 238
Substanz P 71, 237, 712
- Basalganglien 236
- endokrine Zellen, Darm 561
- Entzündungsschmerz 71
- Juckreiz 61
- nozizeptive Neurone 74
- Nozizeptoren 74
- Strömungswiderstand 458
Substratbilanz, Reduktionsdiät 613
Substratoxidationsraten, Berechnung 597
Substratstoffwechsel 597–608
- nichtoxidativer 599–600
- oxidativer 599–600
Substratverbrauch, Skelettmuskulatur 193
subsynaptische Membran, Polarisationsänderung 31
subtraktive Farbmischung 102
subvokales Training 778
Succinatdehydrogenaseaktivität 189
Succinylcholin 184
- Hyperthermie, maligne 639
- neuromuskuläre Erregungsübertragung, Blockade 184
Sudomotoneurone
- Kälteexposition 685
- Schweißdrüsen 689
- Wärmebelastung 685
süß 151, **154**, 156
Süßempfindung, Leptin 156
Sukzessivkontrast 104
Sulcus
- centralis 65–66, 282
- lateralis 282
- postcentralis 66
Sulfat 532
- Absorption 578
- Transport im Dünndarm 574
- - Mechanismen, sekundär-aktive 570
Sulfonylharnstoffe 750
Summation, räumliche
- Interneurone 219
- Reflexwege 219–220
Summationsvektor
- EKG 397, 400
- Projektion auf die Ableitungslinien 402
Summenaktionspotenzial
- EMG 187
- Hörnerv 133–134
Superantigene 379
supercoil 178
Superinfektion, bakterielle 363
Superoxidradikal, Alterungsprozess 790
Superposition, Skelettmuskelfasern 191
supplementär-motorische Area (SMA) 211–212
supplementär-motorischer Kortex **211–212**, 247
Suppressionstests, Adenohypophyse 725
suprachiasmatische Nuklei (SCN), Schlafrhythmus 266, 297
supramedulläre Einflüsse, Nervensystem, vegetatives 694–695
supraspinale Kerngebiete
- Beugereflex 229
- Reflexe, spinale 218
SUR (Sulfonylurea-Rezeptor) 750
Surfactant 455–457
- Mangel 456
Surfactant-Proteine A und D 346
- Abwehrmechanismen, äußere 346
Survivin, Apoptose 793
Swinging-Flashlight-Test 89, 91
Sympathikolytika/-mimetika 686
- Pupillenmuskulatur 90
Sympathikotonus
- Hypertonie, arterielle 444–445
- Schock, hypovolämischer 442
Sympathikus
- Atemantrieb 472
- Blutdruckregulation 435
- Durchblutungsregulation 427
- Ejektionsfraktion 410
- fight and flight 685
- Flüssigkeitsvolumen, extrazelluläres 436
- Funktionen 682
- Grenzstrang 681, 685
- Herzmuskelrelaxation 411
- Herzmuskelzelle 395
- Herztätigkeit 410–411
- Hyperthyreose 737
- Inhomogenität, funktionelle 685
- inotrope Wirkung 395
- Insulinsekretion 750
- ionale Mechanismen 396–397
- Kerne, autonome 692–693
- Kochsalzmangel 536
- Kochsalzüberschuss 536
- Kontraktilität 410
- Leistung, körperliche 773
- Magen-Darm-Trakt 561
- Neurotransmitter 686
- Nn. cardiaci 395
- Noradrenalin 395
- und Parasympathikus, funktioneller Antagonismus 684–685
- positiv chronotrope Wirkung 395–396, 411
- positiv dromotrope Wirkung 396
- positiv inotrope Wirkung 395, **410–411**
- positiv lusitrope Wirkung 411
- Pumpfunktion des Herzens 411
- Relaxation 411
- Rezeptoren 395
- α-Rezeptoren 691
- Schilddrüsenhormone 736
- Speichelsekretion 563
- supraspinale Kontrolle 693
- Verschaltungen 683
Sympathikusaktivierung 696–697
- Arbeitsmyokard 397
- AV-Knoten-Zellen 396
- Calcium 396
- körperliche Arbeit 438
- Natrium 396
- reflektorische 423
- SA-Knoten-Zellen 396
Sympathikusneurone, präganglionäre 694
sympathische Innervation, Tubulussystem 514
sympathische Übertragung, postganglionäre 689–693
sympathisches Nervensystem (SNS) 683
- Energiebilanz 593
- - negative 596
Synästhesien 52
- Halluzinogene (LSD) 52
Synapsen 1–3
- axoaxonale 1–2
- axodendritische 1–2
- axosomatische 1–2
- chemische 28–29
- Depolarisation 278
- elektrische 28–29
- Erregungsübertragung 28
- exzitatorische 31, 35
- - plastische Eigenschaften 277
- glutamaterge, Kortex 285
- Hippocampusneuron, Langzeitpotenzierung 277
- immunologische 374
- inhibitorische 32, 35
- Langzeitdepression 277–278
- Langzeitpotenzierung 277
- Lokalisation 33–34
- Neurone, nozizeptive 74
- Nozizeption 74
- nozizeptive, Neurotransmitter 75
- - Plastizität 74–75
- - Rezeptoren 75
- plastische Eigenschaften 277
- Typen 29
synaptische Endigung 29
synaptische Membran, Skelettmuskulatur 183
synaptische Transmission, Haarzellen, innere 132

synaptische Übertragung
–AMPA-Rezeptoren 278
–biochemische Phänomene 278
–Eiweißbildung, vermehrte 279
–Gliazellen 42
–Glutamat 278
–Glutamatrezeptoren 278
–Haarzellen, innere 132
–Hexamethonium 688
–Kotransmitter 237
–Langzeitänderungen 279
–Magnesiumionen 278
–Phospholipase C 279
–postsynaptische Änderungen 278
–präsynaptische Änderungen 278
–Proteinkinase C 279
synaptische Verbindungen, Neuronenkreise, Informationsspeicherung 277
synaptischer Endknopf 2
synaptischer Spalt 2
Syndrom der inappropriaten Sekretion von ADH (SIADH) 731
Syngamie 664
Synkope 698–699
–neurovaskuläre 699
– – Blutdruckabfall 700
–vasovagale 699
Synzytiotrophoblasten 670
Syphilis (Lues), Tabes dorsalis 62
Syringomyelie 76
systemische Reaktionen, Leistung 773–774
Systole 405–406
–Dauer 408
–Hochdrucksystem 415
systolische Hypertonie 419
systolischer Druck 407
Szintigraphie *817*
–Durchblutung, regionale 442
–Schilddrüse 734

T
T_3 s. Trijodthyronin
T_4 s. Thyroxin
Tabes dorsalis 62
Tachykardie
–Erbrechen 704
–Herzinsuffizienz 444
Tachymetabolismus 616
tACPD (trans-1-Amino-1,3-Cyclopentandicarbonsäure) 30
Tag-Nacht-Folge, Schlaf 267
Tamoxifen, Knochenneubildung 168
Taschenklappenschlusston 412
Tastsinn s. Oberflächensensibilität
Taubenzüchterlunge 385
Taubheit 139
–erbliche (hereditäre) 130
–völlige, Haarzellen, innere, Verlust 132
Tauchen
–Atmung 475
–Druckänderungen 475
Tauchgeräte 475
Tawara-Schenkel 392
–Depolarisation, diastolische 393
TBG (thyroxinbindendes Globulin) 714, 733
TBPA (thyroxinbindendes Präalbumin) 714
TCR-1 (γδTCR) 366
TCR-2 (αβTCR) 366
T-Effektorzellen 368
–Differenzierung, Antigenpräsentation 375
Tegmentum, Geruchsbahnen 161
Tektorialmembran 129
–Corti-Organ 127
–Flüssigkeitsbewegung 129
Telodendron 183
Teloglia 183
Temperatur, Körperkern 616
Temperaturadaptation/-akklimatisation 629–632
Temperaturbereiche 616
Temperatureffekt, Sauerstoffentkoppelung 466
Temperaturempfinden, Vasodilatation/Vasokonstriktion 61
Temperaturregulation 626–635
–altersabhängige 633
–autonome 627
–Energiehaushalt 633
–Ernährungshaushalt 633
–Fettgewebe, braunes 627
–Hypothalamus 626–627, 639
–Klima 634–635
–körperliche Arbeit 632
–Kreislaufregulation 633
–Leptin 633
–Luftfeuchtigkeit 632
–Mechanismen 627
–Motorik 634
–Neugeborenes 633
–Pilomotorik 627
–Regler 626
–Salzhaushalt 633
–Schweißsekretion 627
–Sensoren 626
–Störungen 635–640
–Vasokonstriktion 627
–Vasomotorik 627
–Verhaltensregelung 627
–Wasserhaushalt 633
Temperatursinn 51
–Bahnen 52–53
–Vorderseitenstrang 52
Temperaturwahrnehmung 60–61
Tenor (Singfrequenz) 138
TENS (transkutane elektrische Nervenstimulation) 79
terminale Strombahn 421
Terminalzisterne, Skelettmuskulatur 176
Tertiärfollikel 654, 657
TESE (testikuläre Spermienextraktion) 661
Testanforderungen, Leistungsfähigkeit 778
Testarten 778
testikuläre Spermienextraktion s. TESE
Testis s. Hoden
Testosteron **653**, 711
–Erythropoese 653
–Follikel 656
–Hodenfunktion 659
–Libido 653
–Mangel, Pubertät 653
–Psyche 653
–sekundäre Geschlechtsmerkmale 653
–sexuelle Differenzierung 653
–Spermatogenese, Regulation 661
Teststoffverdünnungsverfahren, Flüssigkeitsräume, Messung 532
Tetanie 18
–Hypokalzämie 540
Tetanus, Skelettmuskelfasern 191–192
Tetanustoxin, Transport, intraaxonaler 28
Tetraethylammonium (TEA), Ionenkanäle, spannungsgesteuerte 15
Tetrajodthyronin, Körpertemperatur 629
Tetraplegie, Querschnittslähmung 706
Tetrodotoxin (TTX), Ionenkanäle, spannungsgesteuerte 15
TF (Tissue Factor), Thrombusbildung 337
TFPI (Tissue Factor Pathway Inhibitor) 336
TGF-β 720
–Calcitriol 761
–Knochenneubildung 168
–Osteoblasten 168
T_{H0}-Zellen 375
T_{H1}-Zellen 375–376
T_{H2}-Zellen 375–376
–Überempfindlichkeitsreaktion, Typ 1 (Soforttyp) 384
thalamokortikale Projektionsgebiete, somatosensorisches System 65
thalamokortikaler Informationsfluss 64
Thalamus
–Ausgangskerne, Kontrolle 237
–Disinhibition 237–239
–Empfindungsstörung, dissoziierte 76
–medialer 52
–Sehstrahlung 110
–sensorischer, Emotionen 300
–somatosensible Afferenzen 63–64
–ventrobasaler 52
–Vestibulariskerne 145
Thalamuskerne, kortikale Projektionen 64
Thalidomid, Embryo-/Fetopathien 668
Thekazellen, LH-Rezeptoren 656
T-Helferzellen 368, 376
–AIDS 376–377
–B-Lymphozyten, Interaktion/Kooperation 377
–Epitopkopplung 377
–Haut 648–649
–Wurmerkrankungen 376
therapeutisches Klonen 676–677
thermal window 619
thermische Empfindungen, Unterschiede, individuelle 635
thermische Leitfähigkeit, Temperaturdifferenz 623
thermische Neutralzone 616
thermoelektrische Methode, Gewebedurchblutung, Bestimmung *809*
Thermogenese
–Energiebilanz 594
–nahrungsinduzierte (DIT) 588–589
– – Altersabhängigkeit 590
Thermoregulation, Neugeborene 648
Thermorezeption 59–61
Thermorezeptoren 59–61, 283, 626
–Atmung 472
–Blutdruckregulation 434
–Charakteristika 59
–Empfindlichkeitsbereiche 59
Thermotherapie, Schmerzen 79
Thermo-TRPs 60
Thiamin, Transport im Darm 577
Thiazide 501
Thiazolidindione 753
Thiocyanat, NA^+/J^--Symporter 734
Threonin 605
–Aufnahme, tägliche 611
–Bedarf, altersabhängiger 607
Thrombasthenie Glanzmann 332
Thrombin(bildung)
–Blutstillung 336–337
–endogener/exogener Weg 335
–gemeinsamer Weg 336
–Hämostase 335–336
–Tissue Factor 336
Thrombolyse 340
–tPA 340
Thrombomodulin, Gerinnungshemmung 338
Thromboplastinzeit, partielle (PTT) 335–336, 340
Thrombopoese 325
Thrombopoietin (TPO) **325**, 711
–Erythropoese 323
Thrombose 339
Thromboseneigung 336
Thromboseprophylaxe 339
Thrombospondin
–Blutstillung 332
–Thrombozyten 338
Thromboxan A_2 (TXA_2) 712
–Durchblutungsregulation 429
–Thrombozytenaggregation 331
Thrombozyten 306, **321**, 325
–Aaktivierung, Verhinderung 333
–Aktivierung, Wechselbeziehungen 337
–Blutstillung 331, 338
–Funktionsstörung 333

- Gerinnungsfaktoren 338
- GP-Ib/IX-Rezeptoren 331
- α-Granula 332, 338
- Hämatokrit 308
- Thrombospondin 338
- Zählung *810*

Thrombozytenadhäsion/-aggregation
- Acetylsalicylsäure 332
- Blutstillung 331
- Endothel, Hemmwirkung, fehlende 331
- Gefäßwand 331
- irreversible 332
- Metamorphose, visköse 332

Thrombozytopathie 333, *811*
Thrombozytopenie 333, *811*
Thrombus
- Auflösung, Fibrinolyse 340
- Blutstillung 337
- roter 337
- TF (Tissue Factor) 337
- weißer 337
- Wundheilung 341

Thymozyten
- doppelt negative 368, **371**
- doppelt positive 324, 368, **371**
  - Selektion 371
- einfach positive 324, 368, 371
- reife, naive 371

Thymus
- Lymphozytenreifung 369
- T-Zell-Reifung 371

Thyreoglobulin 721, **732**
- Tumormarker 732

Thyreoidea s. Schilddrüse
thyreoideastimulierendes Hormon s. TSH
Thyreoliberin 710
Thyreotoxikose, Atemarbeit 461
thyreotrope Zellen, Adenohypophyse 735
Thyreotropin 710
Thyreozyten 732
Thyroid-Hormone-Responsive-Elements (TRE) 735
Thyrotropin-Releasing-Hormon s. TRH
Thyroxin (T_4) 710, 713, **732–737**
- Biosynthese 733
- freies (fT_4) 735
- Insulin 750
- Körpertemperatur 629
- Nierenfunktion 514
- TG-gekoppeltes 732

thyroxinbindendes Globulin (TBG) 714, 733
thyroxinbindendes Präalbumin (TBPA) 714, 733
Tiefensensibilität **50–51**, 66
- s. a. Propriozeption
- Afferenzen, Hinterstrangsystem 62
- Ausfall, Hinterstrangsystem, Schädigung 62
- Hinterseitenstrang 52–53
- Mechanorezeptoren 59
- Ruffini-Körperchen 59
- Submodalitäten 58

Tiefenwahrnehmung 113
- einäugige 108

Tieftauchen, Atemanhalten 475
Tierphobie, Furchttachykardie 298
Tiffeneau-Test 459
- Fluss-Volumen-Kurve 460
- Strömungswiderstand 460

Tight Junctions, Endothelzellen, Blut-Hirn-Schranke 43
Tinnitus, Menière-Syndrom 149
Tip Links
- Haarzellen, Corti-Organ 129
- Transduktionsapparat 139

Tissue Factor (TF) 334
- Thrombinbildung 336

Titin, Skelettmuskulatur 176, 178, **179**
titrierbare Säure 506
- Urin 504

titrimetrische Methode, Gasanalyse *813*
T-Killerzellen
- Aktivierung **377**
- zytotoxische, aktivierte 373

TLR1-TLR10 349
TLR4 (CD284) 349
TLR (Toll-artige Rezeptoren) **349**
T-Lymphozyten/-Zellen 317, 320, **324**, 368
- s. a. Lymphozyten
- Aktivierung, Antigenpräsentation 371–378
- Altersveränderungen 785
- Antigenerkennung 374
- Antigenpräsentation, erste 374–377
  - zweite 377–378
- Apoptose, Cortisol 742
- autoreaktive, Elimination 373
- Blut 381–382
- CD4-positive, Stimulierung 379
- $CD8^+$-zytotoxische 377
- Entwicklung 368
- klonale Expansion 375
- MHC-Restriktion 371
- naive, Lymphknoten 381
- Polarisierung 375–376
- Reifung 371
  - Knochenmark/Thymus 371
- reisende, Homing 371
- Selbsttoleranz, zentrale 371
- Selektion 371
  - negative/positive 371
- Subpopulationen, epidermotrope, rezirkulierende, SALT 648
- Venolen, hochendotheliale 381
- zytotoxische 376
  - $CD8^+$-Rezeptor 649
  - Haut 648–649

TNFα 362, 754
- Entzündungsmediatoren 355
- Erythropoese, Hemmung 355
- Fieber 639
- Insulinsekretion 750
- Langerhans-Zellen, Aktivierung 648
- Myelopoese, Förderung 355
- Osteoklastenzahl und -aktivität 172
- T_{H0}-Zellen 375
- T_{H1}-Zellen 375

TNF-β 362
TNF (Tumornekrosefaktor) 362, 794
- Entzündungsschmerz 71

TNF-Familie 362
Tocopherole, Lebensverlängerung 790
Tod 790, 792–794
Todesliganden, Apoptose 794
Todesrezeptoren, Apoptose 794
Toleranz, orale 580
Toll-artige Rezeptoren (TLR) 349
Ton 122
Tonhöhe 122
tonische Komponente, Muskeldehnungsreflex 222
Tonizität, Blutplasma 311–312
Tonometer nach Schiötz *804*
Tonometrie, Augeninnendruck 92, *804*
Tonotopie **127–128**, 132–133, 283
- neuronale Ebene 132
- Ortscode 133

Tonumfang, Klavier 123
Tonusverteilung, Subprogramme 231
topische Applikation, Medikamente 646
Torströme (Gating Currents), Ionenkanäle, spannungsabhängige/-gesteuerte 14
totaler peripherer Widerstand 417
Totalkapazität 454, 457
Totenstarre 180
Totipotenz, Stammzellen 675
Totraum, anatomischer/funktioneller 460
Toxic-Shock-Syndrom-Toxin, T-Zellen, CD4-positive, Stimulierung 379
Toxine
- Erbrechen 704
- Urämie 515

tPA (Tissue Plasminogen Activator)
- Fibrinolyse 340
- Fibrinolysehemmung 341
- Thrombolyse 340

TPMPA (1,2,5,6-Tetrahydropyridin-4yl-Methyphosphinsäure) 30
Tractus 1
- olfactorius 161
- opticus 89, **110**
- reticulospinalis 145
- spinomesencephalicus 52, 76
- spinoreticularis 52, 76
- spinothalamicus 64
  - Bahnsysteme, deszendierende 78
  - lateralis 76
- vestibulospinalis 145
  - lateralis/medialis 146

Träume, Schlaf 264
Training
- Ausdauer 776–777
- ideomotorisches 778
- Kraft 774–776
- Leistungsfähigkeit, sportliche 777
- mentales 778
- subvokales 778

Transcalciferin 760
Transcobalamin I 577
Transcortin 714, **741**
Transduktion 51
- chemoelektrische, Geschmacksorgan 153–155
- mechanoelektrische, Haarzellen 129–130
  - Vestibularsystem 142
- Mechanorezeptoren 55
- mechanosensorische 55
- Nozizeptoren 69
- RA-Rezeptoren 56
- Rezeptoren 55
- SA-Rezeptoren 56
- Sensibilität, viszerale 61
- sensorische, Vestibularorgane 142–143

Transduktionsapparat 139
- Tip-Link-Bestandteile 139

Transduktionskanäle 129, 139
- Öffnen, Rezeptorpotenzial, depolarisierendes 130
- Rezeptorpotenzial 142

Transduktionsstrom, Haarzellen 129
Transferrin 721
Transferrinrezeptor (TfR) 326
Transformation
- Mechanorezeptoren, Rezeptorpotenzial 55
- RA-Rezeptoren 56
- Rezeptoren 51
  - Rezeptorpotenzial 55
- SA-Rezeptoren 56
- Sinneszellen, primäre, Rezeptorpotenzial 51

Transfusionszwischenfall 330
- Agglutination, Hämolyse bzw. Schock 330

Transient-Receptor-Potential (TRP) 60
Transient-receptor-potential-Kanäle 70
Transistor *799*
Transistorverstärker, Aufbau *799*
transkortikaler Reflex 210
transmembranale Ströme 20
- Ableitungen, intrazelluläre *798*

Transmission, synaptische, Haarzellen, innere 132
Transmitter 29
- Freisetzung, Inaktivierung bzw. Synthese 29

Transmitterbläschen 2
Transmitter-Rezeptor-Komplex 29
- Kanalöffnung, Mechanismen 30
- postsynaptische Potenziale, Polarität 32
- Wirkungen auf assoziierte Ionenkanäle 29–30

Transmittersysteme, Basalganglien 236–237
transmuraler Druck 414
Transplantatabstoßung 378
- Host-versus-Graft-Reaktion 379
- MHC (Major Histocompatibility Complex) 378

- MHC-dominierte Bindung 378
- Peptidauswahl 378

Transport
- aktiver 44
- - Plazenta 669
- anterograder, langsamer/schneller 27
- carriervermittelter 44
- intraaxonaler, Herpes-simplex-Virus 27–28
- - Krankheitserreger 27
- - Nervenfasern 27–28
- - Poliovirus 28
- - Störungen 27–28
- - Tetanustoxin 28
- parazellulärer, Darm 569
- retrograder, Ausfall 27
- sekundär-aktiver 570
- - Magen-Darm-Trakt 570
- - Tubulussystem 504
- transzellulärer, Darm 569
- Tubulussystem 507

Transportfunktion, Plasmaproteine 313

Transportmechanismen
- spezifische, Defekte 575
- tubuläre 492–510

Transportproteine
- Hormone 714
- Membranrezeptoren 721
- Rezeptoren 718

Transthyretin (TTR) 714, 733

transzellulärer Weg
- Henle-Schleife, dicke 496
- Natriumtransport, Nephron, proximales 493–494

Trapezkörper 134

Trauma, IL-6 362

t-RE (all-trans-Retinylester) 95

TRE (Thyroid-Hormone-Responsive-Elements) 735

T-Reflex 223

Tremor 247
- Parkinson-Syndrom 788

$T_{1/2}$-Rezeptoren 154

T_3-Rezeptoren 735

TRH (Thyrotropin-Releasing-Hormon) 710, 723
- Freisetzung, Glucocorticosteroide 743
- Prolactinspiegel 728
- Schilddrüsenhormone 734
- Struma 736
- β-Zellen 748

TRH-Rezeptoren 735
- Herabregulation 735

Triaden, Skelettmuskulatur 179

Triglyceride
- Absorption 575
- Blut 602
- Diffusion, freie 575
- Konzentration 601
- Nüchternphase, nächtliche 601
- postprandiale, Diabetes mellitus 602
- - Übergewicht 602
- Synthese, Insulin 750
- Verdauung 566

Trijodthyronin (T_3) 710, 713, **732–737**
- Biosynthese 733
- Energiebilanz, negative 596
- Ernährung, hochkalorische 595
- freies (fT_3) 735
- Insulin 750
- Körpertemperatur 629
- Nierenfunktion 514
- TG-gekoppeltes 732

Trinken, Wasseraufnahme 533

Triptane, Migräne 71

Tritanomalie 102

Tritanopie 102

Trochleariskerne, Colliculi inferiores 115

Trommelfell 125, 128

Trophoblast 665

Tropomyosin, Skelettmuskulatur 175–176, 178

Troponin, Skelettmuskulatur 175–176, 178

Troponin C (TnC) 182, 392
- Skelettmuskulatur 175

Troponin I (TnI), Skelettmuskulatur 175

Troponin T (TnT), Skelettmuskulatur 175

TRP (Transient-Receptor-Potential) 60

TRPA1 60

TRPC2-Kanal, Jacobson-Organ 162–163

TRP-Kanäle 60, 155

TRPM5(-Kanäle) 155

TRPM8 60

TRPV1/TRPV3 60

Truncus sympathicus 683

Trypsin 555
- Pankreassekret 555

Trypsinogen 555
- Proteine, Verdauung 565

Tryptase, Juckreiz 61

Tryptophan 605
- Aufnahme, tägliche 611
- Bedarf, altersabhängiger 607
- Magensaftsekretion 563
- Schlaf, orthodoxer 265

TSH (thyreoideastimulierendes Hormon) 710, 723, 735
- Hyperthyreose 737
- Schilddrüsenhormone 735
- Struma 736
- Überproduktion 725

TSH-Mangel, Hypothyreose, sekundäre 725

TSH-Rezeptor-Autoantikörper 736

TSH-Rezeptoren
- Gain-of-Function-Mutation 737
- Hyperthyreose 737
- Loss-of-Function-Mutation 736
- Struma 736

T-Stammzelle 324

T-System, Skelettmuskulatur 179

T-(Tendon-)Reflex 223

TTS (Temporary Threshold Shift), Schallempfindungsstörungen 135

T-Tubulus (transversaler Tubulus), Skelettmuskulatur 176

Tuba Eustachii 125, 128

Tuben, Spermien, Aszension 663

Tuberculum olfactorium, Geruchsbahnen 161

tubuläre Schädigungen 508

tubuläre Resorption
- Calcitonin 762
- Insulin 753

tubuläre Transportmechanismen 492–510
- Hypothyreose 736
- Natriumchlorid 494
- Schilddrüsenhormone 736
- sekundär-aktive 504

tubulärer Faktor 496

tubuloglomeruläre Balance 536

tubuloglomeruläre Rückkopplung, Nierendurchblutung 487

Tubulus(-i) 481
- distaler 482, 492–493
- Kaliumkanäle 538
- proximaler 482, 492–493

Tubulusepithel
- Diffusionspotenzial 495
- Osmolarität 495

Tubulusflüssigkeit, pH-Wert 504

Tubulussystem (Nieren) 492–510
- Aminosäurentransport 507–508
- Bicarbonat-Transport 503
- Calcium-Transport 503–504
- Chlorid-Transport 503
- Druck, onkotischer 496
- Funktionen 492
- Gegenstromsystem 481
- Glucoseresorption, proximale 506
- Harnstofftransport 508
- Kalium-Transport 503
- Magnesium-Transport 503–504
- Na^+-Phosphat-Kotransporter 504
- Natriumresorption, Regulation 502
- Natrium-Transport 501
- Peptidtransport 507–508
- Phosphatausscheidung 504
- Phosphatresorption 504
- Phosphat-Transport 504
- Sauerstoffverbrauch 493
- sympathische Innervation 514

Tubuluszellen 486

tufted cells, Geruchszellen 161

Tumor(en)
- Apoptose 794
- Entzündung 354
- Ernährung 611

Tumormarker, Thyreoglobulin 732

Tumornekrosefaktor s. TNF

Tumorwachstum, Kapillarsprossung 342

turbulente Strömung 417

Turbulenzen, Gefäße 417–418

Tympanum 125

Typ-I-Kollagen
- Knochen 166
- Osteoblasten 167
- Vitamin C 167

Typ-II-Alveolarzellen, Surfactant 456

Typ-1/2-Rezeptoren 717, **721**

Typ-A-Natriuretic-Peptide-Rezeptor (NPR-A), ANP 748

Typ-B-Natriuretic-Peptide-Rezeptor (NPR-B), CNP 748

Typ-FF-Fasern 188–189

Typ-FR-Fasern 188–189

Typ-S-Fasern 188–189

Typ-A-Vorhofrezeptoren 433

Typ-B-Vorhofrezeptoren 433

Tyrosin 605–606
- Bedarf, altersabhängiger 607

Tyrosinasedefekte, Depigmentierung 647

Tyrosinkinase-gekoppelte Rezeptoren 718, **720**

T-Zell-Antigenrezeptor-aktivierte intrazelluläre Signalwege 374

T-Zell-B-Zell-Kooperation, immunologisches Gedächtnis 381

T-Zell-CD3-Rezeptorkomplex, Aktivierung 374

T-Zellen s. T-Lymphozyten/-Zellen

T-Zell-Epitope, Antigene 364

T-Zell-Leukämie 370

T-Zell-Region, Lymphknoten 382

T-Zell-Rezeptor (TCR) 366–367
- Aufbau 366
- Epitope 377
- Funktion 366–367
- Typen 366
- Vielfalt 367–369

T-Zell-Toleranz, periphere 374–375

U

UCP-3 735

UCP (uncoupling proteins) **588**, 735
- Funktionen 588
- Isoformen 588

Übelkeit 703–704
- ADH-Sekretion 730

Überdruck, Atmung 475–476

Überdruckbeatmung 456

Überempfindlichkeitsreaktionen
- Autoimmunkrankheiten 384
- Terminologie 384
- Typ 1 (Soforttyp) 384–385
- Typ 2 384–385
- Typ 3 (Immunkomplexerkrankung) 384–385
- Typ 4 (verzögerter Typ) 385

Überernährung 595
- FFM 595

Übererregbarkeit
- Magnesiummangel 610
- neuronale 18

Übergewicht s. Adipositas
Überleitungsstörungen, Ventrikel/Vorhöfe 400
Übertragungseigenschaften, zeitliche, Netzhaut 107
Uferzellen 348
Ulcus
–duodeni 554
–ventriculi 554
– – Cortisol 742
– – Cushing-Syndrom 743
Ulkuskrankheit, Cimetidin/Omeprazol 554
Ultrafiltration 488
Ultraschall-Transit-Time-Methode, Herzzeitvolumen, Bestimmung *808*
umami 151, **154**
Umgebungsbedingungen, Wärmegleichgewicht 616
Umgebungstemperatur 60
Umschaltneurone, ventrobasale (VBN) 63–64
Umweltsensoren s. Rezeptoren
Undershoot, Kalt-/Warmrezeptoren 59
unipolare Ableitung, Nervenzelle 25
unkonditionierte Reaktion 271
unstirred layer 554
Unterdruckbeatmung 456
Untergewicht
–Ernährungstherapie 597
–Leptin 596
Unterkieferdrüse 551
Unterkühlung 635
Unterstützungskontraktion, Herzzyklus 409
Unterstützungsmaxima
–Herzaktion 409
–Skelettmuskelfasern 190
Unterstützungszuckung, Skelettmuskelfasern 190–191
Unterzungendrüse 551
Urämie 480, 508, **515–516**
–Anämie 515
–Creatinin 515
–Harnstoff 515
–Hypothermie 635
–Kaliumausscheidung 515
–Phosphat 515
–Protonenausscheidung 515
–Toxine 515
Urbach-Wiethe-Syndrom 300
Ureterdruck, Nierendurchblutung 487
urethrale Drüsen 661
Urikosurika 509
Urin s. Harn
Urkeimzellen 675
Urocainsäure, Stratum corneum 646
Urodilatin 720, **747**
–Natriumresorption 748
Urokinase
–Fibrinolysehemmung 341
–Thrombolyse 340
Urtikaria s. Juckreiz
Usher-Syndrom
–Myosin 7a (Myo7a), Mutationen 131
–Retinitis pigmentosa 131
Uterus(funktion)
–Oxytocin 732
–Progesteron 652
Utriculus 142
–Sinnesepithelien 142
UVA/UVB, Spätpigmentierung 647
UV-Licht
–Hautalterung 647
–Hautschutz 647
UV-Schutz, Melanozyten 647
Uvula 145

V
V_{1A}-/V_2-Rezeptoren 731
Vagina
–Durchblutung, Östrogene 652
–Progesteron 652
–Reifung des Plattenepithels, Östrogene 652
Vagotonus
–Ausdauertraining 395
–Ruhefrequenz, Sportler 395
Vagus s. Parasympathikus
Vakuolisierung, Nekrose 794
Valenz, Emotionen 296
Valin 605–606
–Bedarf, altersabhängiger 607
Valproinsäure, Embryo-/Fetopathien 668
Valsalva-Manöver
–Baroreflexe 698
–Blutdruck/Herzfrequenz 698
Vanilloidrezeptor Typ 1 70
Van-Slyke-Apparat, Blutgasanalyse *813*
Varikositäten, Neurone, postganglionäre 686
Varizen, Venen(klappen)insuffizienz 426
Vas(-sa)
–afferens/efferens 482
–recta 481
Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF)
–Angiogenese 341
–Corpus luteum 658
vaskuläre Demenz 788
vasoaktive Substanzen, Nierendurchblutung 484
vasoaktives intestinales Peptid (VIP) 712
–Hautdurchblutung 648
–Wirkungsweise 562
Vasodilatation
–Bradykinin 355
–Durchblutungsregulation 430
–Fieber 640
–Hautdurchblutung 648
–Hirngefäße 46
–Temperaturempfinden 61
Vasokonstriktion
–Blutstillung 331
–Durchblutungsregulation 430
–Hautdurchblutung 648
–Hypoxie 439
–hypoxische 464
–α-Rezeptoren 691
–Temperaturempfinden 61
–Temperaturregulation 627
Vasokonstriktorneurone
–Barosensoren, Impulsfrequenz 697
–sympathische 699
Vasomotion/-motorik
–Mikrozirkulation 421
–Temperaturregulation 627
Vasopathie *811*
Vasopressin s. ADH
vasovagale Synkope 699
Vater-Pacini-Körperchen 53
–Adaptation 54
–funktionelle Bedeutung 58
–RA-Rezeptoren 54
–Vibrationsempfinden 56
VBN (ventrobasale Umschaltneurone) 63–64
VCAM-1, Entzündung 357
vegetative Innervation, Herzmuskelzelle 395
vegetative Reaktionen
–Nozizeption 76
–Phobien 298
–Schmerzen 76
–Verhaltensänderungen 695
vegetatives Nervensystem 679–708
VEGF s. Vascular Endothelial Growth Factor
Vektordarstellung, Potenzialdifferenz 397
Vektorkonstruktion, Lagetypen, EKG 404
Vellushaare 672
Vena
–arcuata 482
–umbilicalis 671
Venen
–Kapazitätsgefäße 414
–Strömungsgeschwindigkeit 420
Venendruck, zentraler (ZVD) 423–424
Venen(klappen)insuffizienz 426
Venenpuls 424–425
–a-, c- bzw. v-Welle 424
–Herztöne, zeitliche Beziehung 425
–Pumpmechanismus, abdominothorakaler 424
–x-/y-Tal 424
Venenstauung, Herzinsuffizienz 444
Venenverschlussplethysmographie, Durchblutung, regionale 442, *809–810*
venöses System, Druck-Volumen-Beziehungen 416
Venolen
–hochendotheliale (HEV) 371
– – B-Lymphozyten 382
– – T-Lymphozyten 381
–Mikrozirkulation 420–421
Ventilation, alveoläre 461–462
–Atemarbeit 461
–Diffusionsstörung 462
–körperliche Leistung 773
–Messung 462
Ventilations-Perfusions-Verhältnis 463–464
–Altersveränderungen 784
–Erhöhung 464
–haltungsbedingte Änderungen 463–464
–Kohlendioxid-/Sauerstoffpartialdruck 473
–Veränderungen 464
–Verminderung 464
Ventilationsstörungen
–obstruktive 459–460
–restriktive 459
Ventilebenenmechanismus 408
–Herzzyklus, Füllungsphase 408
Ventilfunktion, Herzklappen 405
ventrales tegmentales Areal (VTA) 300
Ventrikel
–elektrische Abläufe 397
–linker, Druck, systolischer/diastolischer 407
– – Druckverlauf, Herzzyklus 407
–rechter, Druck, systolischer/diastolischer 407
–Überleitungsstörungen 400
–vierter, Abduzenskerne 115
Ventrikeldiastole 408
Ventrikelerregung 395
Ventrikelfüllung
–Altersveränderungen 784
–Behinderung 409
–Mechanismen 408
ventrobasale Umschaltneurone (VBN) 63–64
ventrobasaler Komplex 282, 284
–somatosensible Afferenzen 63
VEP (visuell evoziertes Potenzial) 114, 259
–multiple Sklerose 114
Verarbeitungsmechanismen
–im Gehirn, Reize 53
–Reflexsysteme 218–219
Verbalisierung 272
Verbrauchskoagulopathie 338
–Vitamin-K-Mangel 334
Verdauung 565–567
–Nervensystem, vegetatives 701–703
Vergenzbewegungen, Augen 116–117
Vergessen, Langzeitgedächtnis 273
Verhaltensänderungen, vegetative Reaktionen 695
Verhaltensanpassung/-regelung
–Temperaturregulation 627
–Wärmeakklimatisation 631
Verkürzungsgeschwindigkeit
–Kontraktionskraft 192
–Skelettmuskelfasern 192
Vermis 246
Verstärker
–kochleäre 131–132
–Potenziale, bioelektrische *799*
Verstärkung 271
–Geruchszellen 160
Vertigo 148
vertikale Beschleunigungen, Registrierung 143
Verwirrung, Hitzschlag 639
very low energy diet 612

vestibuläre Afferenzen 147
vestibuläre Bahn 145
vestibuläre Haarzellen 142
vestibuläre Information, Integration, neuronale 147
vestibuläre Kommissur 145
vestibuläre Störungen, Spontannystagmus 148
vestibuläre Verschaltungen, zentrale 145–149
vestibulärer Input 148
vestibulärer Nystagmus 149
vestibuläres System 141–151
–Aktions-/Rezeptorpotenzial 142
–De-/Hyperpolarisation 142
–Erkrankungen 148
–Funktionsprüfung 149–150
–kortikale Projektionen 148–149
–Plastizität 148
–Projektionen 146
Vestibularapparat 125, **141–142**
Vestibulariskerne 145
–Augenbewegungen 117–118
–kontralaterale 145
–Projektion/Verschaltung 145, 147
–Thalamus 145
Vestibularorgane
–Funktion 142–145
–reizaufnehmende Struktur 142
–Rezeptorpotenzial 142
–Transduktion, sensorische 142–143
vestibulookuläre Reflexe 116, **145–148**, 248
–Hirntod 791
vestibulooptischer Nystagmus 149
vestibulospinale Reflexe 147–148
–Gang-/Standmotorik 148
Vestibulozerebellum 243, 245–246
–Augen-/Kopfbewegungen 245
–Gleichgewicht 245
vestibulozervikale Reflexe 148
Vibrationsempfinden 56
–Meissner-Körperchen 56
–Vater-Pacini-Körperchen 56
Vibrationsempfindlichkeit, RA-Rezeptoren, Schwellenkurven 56
Vibrationsempfindungsstörungen, Hinterstrangsystem, Schädigung 62
Vigilanz 64
Vimentin, glatte Muskulatur 196
VIP (vasoaktives intestinales Peptid) **687**, 712, 750
–Magen-Darm-Motorik 561
–Nervensystem, enterisches 701
–Ösophagustonus 547
–Speicheldrüsen 687
–Wirkungsweise 562
Virchow-Trias 339
Viren, Fieber 639
Virilisierung, 21β-Hydroxylase-Mangel 744
Viskosimeter (von W.R. Hess) *812*
Viskositätsmessung *812*
–Flüssigkeit 417–418
–Hagen-Poiseuille-Gesetz *812*
visuelle Information
–Integration, neuronale 147
–Kortex, Verarbeitung, parallele 287
visueller Input 148
visueller Kortex 112–113
–blobs 113
–complex cells 112
–Cytochromoxidase-blobs 113
–Hyperkolumne 113
–hyperkomplexe Zellen 112
–primärer 283
– – Analyseleistungen 112
–primärer, sekundärer bzw. tertiärer 113, 283
–sekundärer 283
–simple cells 112
–tertiärer 283
–Verschaltungen 113
–Zellen 112
visuelles System 80–121
–Informationsverarbeitung 285
–magnozelluläres System 285
–parvozelluläres System 285
Visus 103
viszerale Afferenzen 684
–(para)sympathische 684
–Sensortypen 684
viszerale Empfindungen, Lokalisation 62
viszerale Nozizeptoren 69–70
viszerale Sensibilität 61–62
–Rezeptoren 61–62
Vitalkapazität 457
–Altersveränderungen 784
–Hyperthyreose 737
Vitamin A 609
–Embryo-/Fetopathien 668
–Mangel, Nachtblindheit 95
–Strukturformel 94
Vitamin B_1 609
–Transport 577
Vitamin B_2 609
–Transport 577
Vitamin B_6 609
–Transport 577
Vitamin B_{12} 609
–Mangel 577
–Transport 574, 577
– – im Darm 577
– – im Dünndarm 574
Vitamin C 609
–Absorption 576
–Lebensverlängerung 790
–Typ-I-Kollagen 167
Vitamin D 609
–Mangel 168
– – Anämie 761
Vitamin D_3
–Knochenbildung 168
–Nieren 480
Vitamin-D-bindendes Globulin (DBP) 714
Vitamin-D-Hormon **760**, 762
–Calciumkonzentration 540
Vitamin-D-Rezeptor, Calcitriol 760
Vitamin E 609
–Lebensverlängerung 790
–Nährstoffbedarf 608
Vitamin K 609
–Nährstoffbedarf 608
Vitamin-K-Antagonisten, Gerinnungshemmung 339
Vitamin-K-Mangel 338
–Verbrauchskoagulopathie 334
Vitamine 611
–fettlösliche, Absorption 575
–Funktion 609
–Mangel, Malassimilation 576
–Referenzwerte 609
–Toxizität 609
–wasserlösliche, Absorption 576–577
– – Transport im Dünndarm 574
– – Transportmechanismen, sekundär-aktive 570
VLDL (Very-low-Density-Lipoprotein) 312, **603**, 751
–Adipositas, bauchbetonte 585
–Chylomikronen 576
–Diabetes mellitus 754
–Glucagon 756
–Hyperinsulinämie 753
–Leber 603
–Lipidstoffwechsel, postprandialer 603
–Östrogene 652
VLDL-Remnants 603
–Lipase, hepatische 603
Vokale 139
Volkmann-Kanäle 170
Vollblut, Pufferkonzentration 527
Vollmondgesicht, Cushing-Syndrom 743
Voltage-Clamp 8
Volumenänderung, Herzarbeit 411
Volumenbelastung, Frank-Starling-Mechanismus 409–410
Volumenexpansion, Niereninsuffizienz, chronische 515
Volumenmangel, isotoner 535
Volumenregulation 535
–ADH 535
Volumenrezeptoren/-sensoren 535
–Blutdruckregulation 433
–Niederdrucksystem 535
Volumenüberschuss, isotoner 535
Volumenverlust, ADH 730
volumetrische Methode, Gasanalyse *813*
Vorderdarm, Derivate 667
Vorderhirnbündel, mediales 695
Vorderhorn, Pyramidenbahn 208
Vorderhornzelle, Motoaxon 175
Vorderseitenstrang 52
–Schmerz-/Temperatursinn 52
Vorerkrankungen, Belastungstests 778
Vorhöfe
–Druck, systolischer/diastolischer 407
–elektrische Abläufe 397
–Parasympathikus 395
–Überleitungsstörungen 400
Vorhofdehnung, Kreislaufanpassung 437
Vorhoferregung 394–395
–EKG 399
–retrograde 404
Vorhofflattern 404
–EKG 404–405
Vorhofflimmern 391
–EKG 404–405
Vorhofnerv 142
Vorhofrezeptoren 433
Vorhofsystole 408
Vorlast (Preload) 409
Vorwärtshemmung, Erregungsausbreitung, Neuronenverbände 37–38
Vorwärtsversagen, Herzinsuffizienz 443
v-Welle, Venenpuls 424

W
Wachstum, Fetus 672
Wachstumsfaktoren
–Angiogenese 341
–Doping 779
–Follikelatresie 658
–Follikelflüssigkeit 655
–Knochenbildung 168
–PTHrp 760
–Sertoli-Zellen 661
–Wundheilung 341
Wachstumshormon s. GH
Wachstumsstörungen, Zinkmangel 610
Wachzustand 64
Wada-Test 293
Wärmeabgabe 625, 632
–Atmung 633
–Evaporation 624
–Faktoren 619
–Hautdurchblutung 632
–Hauttemperatur 625
–Indifferenztemperatur 625
–Lufttemperatur 625
–Schweißdrüsen, apokrine 625
–Schwitzen 632
–Strahlung 624
–trockene 620, 625
–Wasser 626
Wärmeakklimatisation 630–631
Wärmeanwendungen, Schmerzen 79
Wärmeaustausch 622
–arteriovenöse Anastomosen 622
–Gegenstromprinzip 622
–konvektiver 622
Wärmebelastung 621
–Hautdurchblutung 685

- Herz-Kreislauf-Aktivität 621
- Sudomotoneurone 685
Wärmebildung/-produktion 588, 618–620
- Einflussfaktoren 619
- Energieumsatz 618
- Faktoren 619
- geistige Arbeit 619
- Grundumsatz 619
- Körperkern 619
- körperliche Arbeit 618, 622, 632
- Körpermasse 619–620
- Körperoberfläche 619–620
- Körperschale 619
- metabolische 618
- metabolische Rate 618
- Muskelarbeit 194
- Nahrungsaufnahme 619
- physische Arbeit 618
- Ruhebedinungen 618
- Schilddrüsenhormone 735
- zitterfreie 621
- - Fettgewebe, braunes 621
Wärmegefühl, Alkoholgenuss 61
Wärmegleichgewicht 616–620
Wärmehaushalt 615–626
- Blut 306
- Störungen 635–640
Wärmeisolation, Mikroklima 618
Wärmeleitung, Wärmetransport, äußerer 623
Wärmeproduktion s. Wärmebildung/-produktion
Wärmeregulation
- Akren, Leistungsfähigkeit 622
- Neugeborene 674
Wärmereiz, zerebrale Aktivitätsmuster, funktionelle 53
Wärmerezeptoren 59
- Aktivierung 60
Wärmetransport 621–626
- äußerer 622
- innerer 621–622
- - Durchblutungsanpassung 622
- Isolationsschicht 623
- Konvektion 622
- Sommerkleidung 623
- Winterkleidung 623
Wahrnehmung
- Parallelverschiebung 104
- sensorisch-diskriminative, Schmerzen 76
- sensorischer Kortex 66
Wahrnehmungsmechanismen, retinale 101–109
waist/hip ratio 586
Wallpapille 152
- von-Ebner-Spüldrüsen 152
Walnussöl, α-Linolensäure 604
Wanderwelle
- Basilarmembran 127–128
- Schwingungsmaxima 128
Wandspannung
- Alveolen 456
- Gefäße 414–415
Warmblüterherz, isoliertes, Untersuchung nach Starling *806*
warmer Knoten 734
Warmrezeptoren
- Aktivitätszunahme, paradoxe 60
- Entladungsraten 60
- Funktionsweise 626
- Overshoot 59
- Undershoot 59
- Verhalten bei Temperatursprüngen 59–60
Wasser 531
- Abgabe, (extra)glanduläre 624
- Absorption, enterale 533
- Aufnahme 533–534
- Ausscheidung 497
- - renale 534
- präformiertes 533
- Resorption, Niere, ADH 730
- Richtwerte 608
- Stoffaustausch 421
- transzelluläres 532
- tritiummarkiertes 532
- Überlebenszeit in Temperaturabhängigkeit 626
- im Überschuss 533
- Wärmeabgabe 626
Wasserbilanz 532–533
Wasserdampfdruck 450
Wassergehalt, Körper/Organe 531–532
Wasserhaushalt
- Aldosteron 746
- Altersveränderungen 785
- Diabetes mellitus 754
- Nieren 480
- Osmoregulation 534
- Regulation 534–535
- Temperaturregulation 633
wasserlösliche Substanzen, Stoffaustausch 421
Wasserpermeabilität, Primärspeichel 551
Wasserretention, Vasopressin, Kreislaufanpassung 437
Wassersekretion, Duodenum 559
Wasserstoff(ionen)
- Knochenabbau 171
- Konzentration 522
- Sekretion, Nieren 524
- Stuhlgase 550
Wasserstoffperoxid 350
Wassertransport
- Darm 568–569
- Magen-Darm-Trakt 570
Wasserumsatz, basaler 533
Wasserverluste **532–533**, 611
Wasserzufuhr, Salzmangel/-überschuss 537
Watt 587
Weber-Fechner-Gesetz 67
Weber-Regel 66–67
Weber-Versuch *805–806*
Wechselströme 21
Wehen, Oxytocin 732
Wehnelt-Zylinder *800*
weißer Ramus 683
Weitsichtigkeit 85
Welle, dikrote, Druckpuls 419
Wellen, EEG 257–258
Wellenlänge, Schallwelle 122
Wernicke-Aphasie 291–292
Wernicke-Enzephalopathie, Vitamin-B_1-Mangel 609
Wernicke-Geschwind-Modell
- Sprachverarbeitung, Gehirn 292
- Überprüfung 292
Wernicke-Sprachzentrum 276, 283
Western-Blot *820*
Westphal-Pilcz-Zeichen 90
Wetter 634
Whole-Cell-Configuration 9
Wide dynamic Range Cells (WDR) 73
Widerstand, peripherer, Ausdauerleistung 773
Widerstandsdraht, Akkumulator *801*
Widerstandsgefäße
- Arteriolen 414
- Blutdruckregulation 434
- Efferenzen, sympathische 694
- Nieren 483
- Tonus 428
Wiederbelebung, Hypothermie 637
Wiedererwärmung, Hypothermie/Schock 636–637
von-Willebrand-Faktor 334
- Thrombozytenaggregation 331
von-Willebrand-Syndrom 334
Willenskraft, Leistung 770
Willkürmotorik 226
- Defäkation/Miktion 703
Wilson-Ableitung, EKG 403
Wilson-Syndrom 610
Windgeschwindigkeit, Wärmeproduktion 623
Windkesselfunktion
- Aorta 418
- Atherosklerose 412
- Hochdrucksystem 418–419
Winkelbeschleunigung
- Bogengang, rechter/linker 144–145
- Bogengangsorgane 143–144
- kurze/schnelle 144
Winkelgeschwindigkeit 144
- Bogengangsafferenzen, Aktivität 145
Winterschlaf 621
- Wärmeakklimatisation 632
Wirksystem, motorisches System 3
Wirkungsgrad
- Herzmuskel 412
- Skelettmuskelfasern 192
Wissensgedächtnis, explizites, deklaratives 274
Witterung 634
Wollhaare 672
Wortblindheit 293
Würgereflex 151
Wundheilung 341–342
- Cushing-Syndrom 743
- Endothelzellen 341
- Kapillarsprossung 342
- Kontaktaktivierungssystem 336
- PDGF 341
- Thrombus 341
- Wachstumsfaktoren 341
Wurmerkrankungen, T-Helferzellen 376

X

XC-Chemokine
- Herkunft 361–362
- Rezeptorfamilie 361–362
- Wirkung 361–362
X-Chromosom, Farbsinnstörungen 102
XCL1 (Lymphotakin-α) 361
XCL2 (Lymphotakin-β) 362
XCR1 361–362
Xenobiotika, Galle 556, **558**
x-Tal, Venenpuls 424

Y

y-Tal, Venenpuls 424

Z

Zähne, Altersveränderungen 786
Zahnfluorose 610
Zahnschmerzen 71
Zapfen 92
- Dichte 93
- Funktion 93
- Lichtempfindlichkeit 93
Zapfenantwort, Elektroretinogramm 97
Zapfendystrophien 95
Zapfenmechanismus, Netzhaut 98
Zeichensprachen-Aphasie 291
Zeitgeber, externer, Schlaf 267
zeitliche Integration 108
Zellbildung, Hämatopoese 321
Zellen
- α-Zellen, Glucagon 748
- - Langerhans-Inseln 748
- β-Zellen, Insulin 748
- - Langerhans-Inseln 748
- δ-Zellen, Langerhans-Inseln 748
- dendritische (DZ), Epidermis 648
- - Stratum spinosum 645
- endokrine, Darmwand 561
- Hormone 712
- hormonproduzierende 709–712
- interstitielle von Cajal 560
- körpereigene, Hemmung 352
- - Schutz 353
- visueller Kortex 112
- zytotoxische 317
Zellkontakt, Knochenzellverband 170

Zellmembranen, Kaliumleitfähigkeit 538
Zellreifung, Kolon 568
Zellschrumpfung 794
Zellschwellung 794
Zelltod **325–326**, 792
– Abwehrzellen 792
– ischämischer 794
– programmierter **325–326**, 792–793
– Tumoren 792
zelluläres Retinalaldehyd-bindendes Protein (CRALBP) 93
zentrale Mitinnervation, körperliche Arbeit 438
zentrales Höhlengrau, Emotionen 300
Zentralskotom 105, 112
zentrifugale/-petale Informationsleitung 3
Zentroblasten, Lymphknoten 383
Zentrozyten, Lymphknoten 383
zerebellarer Kortex, Mikroarchitektur 242
zerebrale Leistungen, Ausfallerscheinungen 275
Zerebralsklerose 783
Zerebrozerebellum 243, **247**
– Bewegung, Programmierung, primäre 247
– Projektionen 247
zervikookulärer Reflex 232
Zielmotorik 203
– Pyramidenbahnläsion 209
Zielzellen, Hormone 709
Ziliarmuskel 81
Zink
– Funktion/Referenzwerte 610
– Samenflüssigkeit 661
Zirbeldrüse
– Hormone 710
– Schlaf 266
zirkadiane Rhythmik
– Prolactinsekretion 729
– Schlaf 266
zirkumventrikuläre Organe, Osmorezeptoren 729
Zitronensäure, Samenflüssigkeit 661
Zittern, Hyperthyreose 737
ZNS (zentrales Nervensystem) 1
– Emotionen 298–299
– Entwicklungsstörungen, Vitamin-E-Mangel 609
– Informationsspeicherung 276–278
– Magen-Darm-Trakt, Regulation 561
– Potenzial- und Magnetfeldentstehung 255
Zöliakie, Malassimilation 576
Zona
– fasciculata/glomerulosa 737
– – Mineralocorticosteroide 737
– pellucida 655
– reticularis 737
– – Androgene 737
– – 17α-Hydroxyprogesteron 738
Zonablockade, Polyspermie 663
Zoster-Neuralgie 73
– Schmerzen, neuropathische 75
Z-Streifen, Skelettmuskulatur 175–176
Zuckerresorption, Regulation 575
Zungenbein 138
Zungenbereich, vorderer, Geschmacksstörungen 156
Zusammenkauern 622
ZVD (zentraler Venendruck) 423–424
Zwei-Elektroden-Spannungsklemme *798*
Zwei-Photonen-konfokale Mikroskopie *819–820*
Zwei-Punkt-Diskrimination 57–58
– fehlende/verminderte 50
– – Hinterstrangsystem, Schädigung 62
Zwergwuchs, dysproportionaler/hypophysärer (proportionaler) 727
Zwischenzellen, Sammelrohr 497–498
Zygote
– Bildung 664
– diploide 664
Zyklusdiagnostik 658
Zytoarchitektur
– Kortex 282–283
– neokortikale Areale 282–283
Zytokine 166, 354–355, **358–362**, 712
– antiinfektiöse 358
– antiproliferative 358
– Blockade, Cortisol 742
– Blut-Hirn-Schranke 640
– Calcitriol 761
– in der Diagnostik 362
– entzündungsfördernde 358
– entzündungshemmende 358
– Entzündungsschmerz 70–71
– Fieber 639
– Funktionen 358
– hämatopoesefördernde 358
– Helferzellen, polarisierte 375
– Herkunft 359–360
– immunregulatorische 358
– Klassen 358–362
– Knochenresorption 171
– Osteoklastenzahl und -aktivität 172
– Pleiotropie 358
– proinflammatorische, Langerhans-Zellen, Aktivierung 648
– Redundanz 358
– Rezeptoren 358–362
– Rezeptorfamilie 359–360
– in der Therapie 362
– Typ I 358
– Typ II 358
– – Herkunft 360–361
– – Rezeptorfamilie 360–361
– – Wirkung 360–361
– Wirkung 359–360
Zytokinrezeptoren 726
Zytoskelett
– Erythrozyten 315
– glatte Muskulatur 196
zytosolischer pH-Wert 503
Zytostatika, Embryo-/Fetopathien 668
Zytotoxizität/zytotoxische Mechanismen
– Antikörper 378
– antikörperunabhängige 363
– NK-Zellen 363–364

This page intentionally left blank

Maßeinheiten

Definitionen

Seit 1954 laufen weltweit Bemühungen, für alle Messgrößen in den Naturwissenschaften und in der Medizin nur noch die Maßeinheiten des SI-Systems (Système International d'Unités) zu benutzen. Es beruht auf sieben voneinander unabhängigen Basiseinheiten (➤ Tab. 1). Alle anderen Maßeinheiten können von diesen Basiseinheiten abgeleitet werden, z. B.

Geschwindigkeit (Weg pro Zeit) m/s oder $m \cdot s^{-1}$

Beschleunigung (Geschwindigkeitsänderung pro Zeit) m/s^2 oder $m \cdot s^{-2}$

Wird eine zusammengesetzte Einheit zu umständlich, erhält sie eine eigene Bezeichnung mit einem eigenen Symbol (➤ Tab. 2).

Tab. 1 Basiseinheiten.

Basisgröße	Basiseinheit	Symbol
Länge	Meter	m
Masse	Kilogramm	kg
Stoffmenge	Mol	mol
Zeit	Sekunde	s
elektr. Stromstärke	Ampere	A
Temperatur	Kelvin	K
Lichtstärke	Candela	cd

Tab. 2 Von SI-Basiseinheiten abgeleitete kohärente Einheiten.

Messgröße	Definition	SI-Einheit	Abkürzung	Symbol
Kraft	Masse mal Beschleunigung	$kg \cdot m \cdot s^{-2}$	Newton	N
Arbeit, Energie, Wärmemenge	Kraft mal Weg	$kg \cdot m^2 \cdot s^{-2} = Nm$	Joule	J
Leistung	Arbeit pro Zeit	$kg \cdot m^2 \cdot s^{-3} = Js^{-1}$	Watt	W
Druck	Kraft pro Fläche	$kg \cdot m^{-1} \cdot s^{-2} = Nm^{-2}$	Pascal	Pa
elektr. Spannung	Leistung pro Stromstärke	$kg \cdot m^2 \cdot A^{-1} \cdot s^{-3} = WA^{-1}$	Volt	V
elektr. Widerstand	Spannung pro Stromstärke	$kg \cdot m^2 \cdot A^{-2} \cdot s^{-3} = VA^{-1}$	Ohm	Ω
elektr. Leitfähigkeit	Stromstärke pro Spannung	$A^2 \cdot s^3 \cdot kg^{-1} \cdot m^{-2} = AV^{-1}$	Siemens	S
elektr. Ladung	Stromstärke mal Sekunde	$A \cdot s$	Coulomb	C

Dezimale Vielfache und Teile von Einheiten

Um Zahlen mit langen Ziffernfolgen übersichtlicher handhaben zu können, werden jeweils für den Faktor 1000 spezielle Vorsilben und Symbole benutzt (➤ Tab. 3a). Kleinere Dezimalschritte sind daneben gebräuchlich im Bereich des häufigsten Zahlenanfalls (➤ Tab. 3b).

Tab. 3 Dezimalskala.

	Faktor	Zehnerpotenz	Vorsilbe	Symbol
a	1 Billiarde	10^{15}	Peta-	P
	1 Billion	10^{12}	Tera-	T
	1 Milliarde	10^{9}	Giga-	G
	1 Million	10^{6}	Mega-	M
	1 Tausend	10^{3}	Kilo-	k
	1 Tausendstel	10^{-3}	Milli-	m
	1 Millionstel	10^{-6}	Mikro-	µ
	1 Milliardstel	10^{-9}	Nano-	n
	1 Billionstel	10^{-12}	Piko-	p
	1 Billiardstel	10^{-15}	Femto-	f
b	Hundert	10^{2}	Hekto-	h
	Zehn	10^{1}	Deka-	da oder dk
	Zehntel	10^{-1}	Dezi-	d
	Hundertstel	10^{-2}	Zenti-	c

Tab. 4 Alte Maßeinheiten und ihre Umrechnung.

Alte Maßeinheit	Symbol	Umrechnung in SI-Einheit
Länge:		
Ångström	Å	1 Å = 10^{-10} m
Druck:		
Quecksilbersäule	mmHg, Torr	1 mmHg = 133,322 Pa
Meter-Wassersäule	mH_2O	1 mH_2O = 98,0665 kPa
Bar	bar	1 bar = 100 kPa
techn. Atmosphäre	at	1 at = 98,0665 kPa
Arbeit:		
Kalorie	cal	1 cal = 4,186 J
Kilowattstunde	kWh	1 KWh = 3600 kJ
Erg	erg	1 erg = 10^{-7} J
Kraft:		
Pond	p	1 p = 9,80665 · 10^{-3} N
Dyn	dyn	1 dyn = 10^{-5} N
Leistung:		
Pferdestärke	PS	1 PS = 735,5 W
Temperatur:		
Grad Celsius	°C	Temperatur in °C = K –273,15

Ältere Maßeinheiten

Für eine wohl noch längere Übergangszeit werden in der Medizin neben den SI-Einheiten auch einige historisch überlieferte Maßeinheiten verwendet werden. Eine Auswahl samt den Umrechnungsfaktoren ist in ➤ Tab. 4 zusammengestellt.